

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Никеров Дмитрий Сергеевич

**ХИРАЛЬНЫЕ АДДУКТЫ Ni(II)-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ
НИТРООЛЕФИНОВ В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ НЕАРОМАТИЧЕСКИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара – 2023

Работа выполнена на кафедре «Органическая химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель:

Резников Александр Николаевич
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты:

Чусов Денис Александрович
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией №103, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва

Гаврилов Константин Николаевич
доктор химических наук, профессор, Институт естественных наук, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина», г. Рязань

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Защита состоится «11» апреля 2023 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета 24.2.377.03 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета 24.2.377.03; тел./факс (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета 24.2.377.03

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.377.03,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Структурные фрагменты неароматических гетероциклов встречаются в молекулах многих природных соединений, фармацевтических субстанций и агрохимикатов. Такие гетероциклические производные проявляют широкий спектр фармакологической активности и находят применение в терапии заболеваний бактериальной и вирусной этиологии, а также онкологических заболеваний. В статистическом аналитическом отчете, опубликованном исследовательской группой J.T. Njardarson, показано, что в 59% всех низкомолекулярных препаратов, одобренных FDA, содержится по крайней мере один азотсодержащий гетероцикл. Среди них лидирующие места занимают насыщенные структуры, такие как пиперидин (1 место) и пирролидин (5 место). Также следует учитывать, что биологическая активность хиральных замещенных производных насыщенных гетероциклов определяется их абсолютной конфигурацией. Разработка эффективных методов получения оптически активных гетероциклических соединений сделает их более доступными для дальнейшего изучения в поиске новых фармацевтических препаратов.

Существует огромное разнообразие способов получения неароматических гетероциклов, из которых очень мало синтетических методов, позволяющих получать хиральные производные пирролидина, дигидро- и тетрагидрофурана, дигидро- и тетрагидропирана, γ -лактонов и других гетероциклических систем. Большинство из этих методов основано на использовании природных оптически активных соединений. Таким образом, следует выбирать такие методы, которые позволяют получать индивидуальные стереоизомеры данных соединений. Наиболее эффективным решением данной задачи является применение синтетических методов, основанных на асимметрическом катализе с последующими каскадными превращениями, протекающими при стереоконтроле со стороны уже ранее сформированных хиральных центров. Использование комплексов металлов – хиральных кислот Льюиса в качестве катализаторов в асимметрической реакции Михаэля является приоритетным, прежде всего, за счет весьма широкого круга реагентов и субстратов, каталитическая активация которых возможна в этих условиях.

Получение полифункциональных аддуктов Михаэля с несколькими хиральными центрами позволяет синтезировать индивидуальные стереоизомеры полизамещенных пяти- и шестичленных кислород- и азотсодержащих гетероциклов – привилегированных скаффолдов в синтезе соединений с потенциальной физиологической активностью.

- разработка методов получения нерацемических γ -лактонов путем асимметрического присоединения по Михаэлю – реакции Нефа – восстановления/лактонизации;
- разработка методов асимметрического синтеза пирролидин-3-илфосфоновых кислот путем восстановительной циклизации 4-нитро-1-оксо-1,3-диарилбутан-2-илфосфонатов – аддуктов β -кетифосфонатов и нитроолефинов;
- разработка методов синтеза тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе каскадных превращений Анри/полуацетализации (2*S*,3*R*)-диметил(1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил)фосфоната;
- разработка методов стереоселективного синтеза 4,5-дигидрофуранов путем 5-экзо-тет-циклизации хиральных аддуктов Михаэля с α -бромнитроолефинами.

Научная новизна. Исследована каталитическая активность комплексов Ni, Cu и Mg с хиральными азотсодержащими лигандами (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином, *N,N'*-бис[(*S*)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамином и (1*S*,1'*S*)-*N,N'*-(этан-1,2-диилиден)бис(1-фенилэтанамином) в асимметрической реакции Михаэля. Методом DFT определены энергетические профили реакции Ni(II)-катализируемого присоединения по Михаэлю. Показана важная роль водородной связи между аминогруппами хирального лиганда и нитроолефином для асимметрической индукции в этой реакции.

В ходе реакции Михаэля, катализируемой хиральным комплексом Ni(II), получены энантиомерно обогащенные аддукты 1,3-дикарбонильных соединений, β -кетозэфиров и β -кетифосфонатов с нитроолефинами. Установлено, что реакции присоединения β -кетифосфонатов к нитроолефинам протекают с высокой энантиоселективностью (98-99% *ee*) и отличной диастереоселективностью (*dr* от 11:1 до 1:0).

Впервые осуществлен стереоселективный синтез кислород- и азотсодержащих гетероциклов с несколькими смежными асимметрическими центрами на основе постадийных и каскадных превращений нерацемических аддуктов Михаэля. Путем одnoreакторной реакции восстановления/лактонизации 2-замещенных 4-этокс-3-(этоксикарбонил)-4-оксобутановых кислот получены хиральные 3,4-дизамещенные дигидрофуран-2(3*H*)-оны. Синтезированы пирролидин-3-илфосфоновые кислоты с тремя стереоцентрами путем восстановительной циклизации диметил(4-нитро-1-оксо-1,3-диарилбутан-2-ил)фосфонатов. Синтезированы полизамещенные тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонаты в виде индивидуальных энантиомеров с пятью асимметрическими центрами в ходе каскадной реакции Анри/полуацетализации диметил(1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил)фосфоната. Путем 5-экзо-тет-циклизации хиральных аддуктов Михаэля с α -бромнитроолефинами впервые были получены *транс*-4,5-дигидрофураны с двумя стереоцентрами.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработаны эффективные методы стереоселективного синтеза нерацемических пяти- и шестичленных кислород- и азотсодержащих гетероциклов на основе постадийных и каскадных превращений продуктов асимметрической реакции Михаэля, катализируемой легкодоступным и недорогим комплексом— бис[(1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамин- $\kappa^2\text{N},\text{N}'$](дибромо)никелем. Разработанные методы получения нерацемических гетероциклов из аддуктов Михаэля позволяют синтезировать хиральные 3,4-дизамещенные γ -бутиролактоны, пирролидин-3-илфосфоновые кислоты, тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонаты, 4,5-дигидрофураны, являющиеся привлекательными объектами для биоскрининга.

Личный вклад автора. Автором работы проведен поиск и анализ литературных данных по теме исследования, проделаны эксперименты в рамках синтетической части работы по теме диссертации и осуществлено описание с интерпретацией спектральных и физических характеристик полученных соединений. Также им были установлены энантиомерные соотношения полученных нерацемических соединений методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования.

На защиту выносятся следующие положения.

- результаты исследований механизма асимметрического присоединения по Михаэлю 1,3-дикарбонильных соединений к нитроолефинам, катализируемого комплексами Ni(II) на основе хиральных вицинальных диаминов;
- общий подход к синтезу оптически активных продуктов асимметрической реакции Михаэля адамантилсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений, β -кетозэфиров и β -кетофосфонатов с нитроолефинами в присутствии металлокомплексного катализатора;
- стереоселективный синтез нерацемических γ -бутиролактонов путем одnoreакторного процесса на основе реакций восстановления/лактонизации хиральных 2-замещенных 4-этокси-3-(этоксикарбонил)-4-оксобутановых кислот, полученных из γ -нитроэфиров по реакции Нефа;
- разработка метода получения индивидуальных стереоизомеров (2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дизамещенных пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе восстановительной циклизации (2*R*,3*S*)-3-арил-4-нитро-1-оксобутан-2-илфосфонатов;
- стереоселективный синтез полизамещенных тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе каскадной реакции Анри/полуацетализации (2*S*,3*R*)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-илфосфоната;
- стереоселективный синтез нерацемических *транс*-4,5-дигидрофуранов на основе реакции 5-экзо-тет-циклизации монобромзамещенных продуктов присоединения асимметрической реакции Михаэля.

Степень достоверности результатов Достоверность полученных данных обеспечена использованием совокупности современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, ИК спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Энантиомерный состав полученных соединений установлен высокоэффективной жидкостной хроматографией с хиральной стационарной фазой.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых Web of Science; в 9 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (Казань, 2018); WSOC 2019 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2019); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019); XXXII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2019); IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2020); IV Российский конгресс по катализу (Казань, 2021); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022); VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 50-летию академической науки на Урале «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного хиральным комплексам металлов, применяемым в асимметрической реакции Михаэля, а также каскадным и постадийным методам получения хиральных кислород- и азотсодержащих гетероциклов на основе данной реакции, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 263 страницах, содержит 16 таблиц, 28 рисунков, 4 схемы. Список цитируемой литературы включает 498 источников.

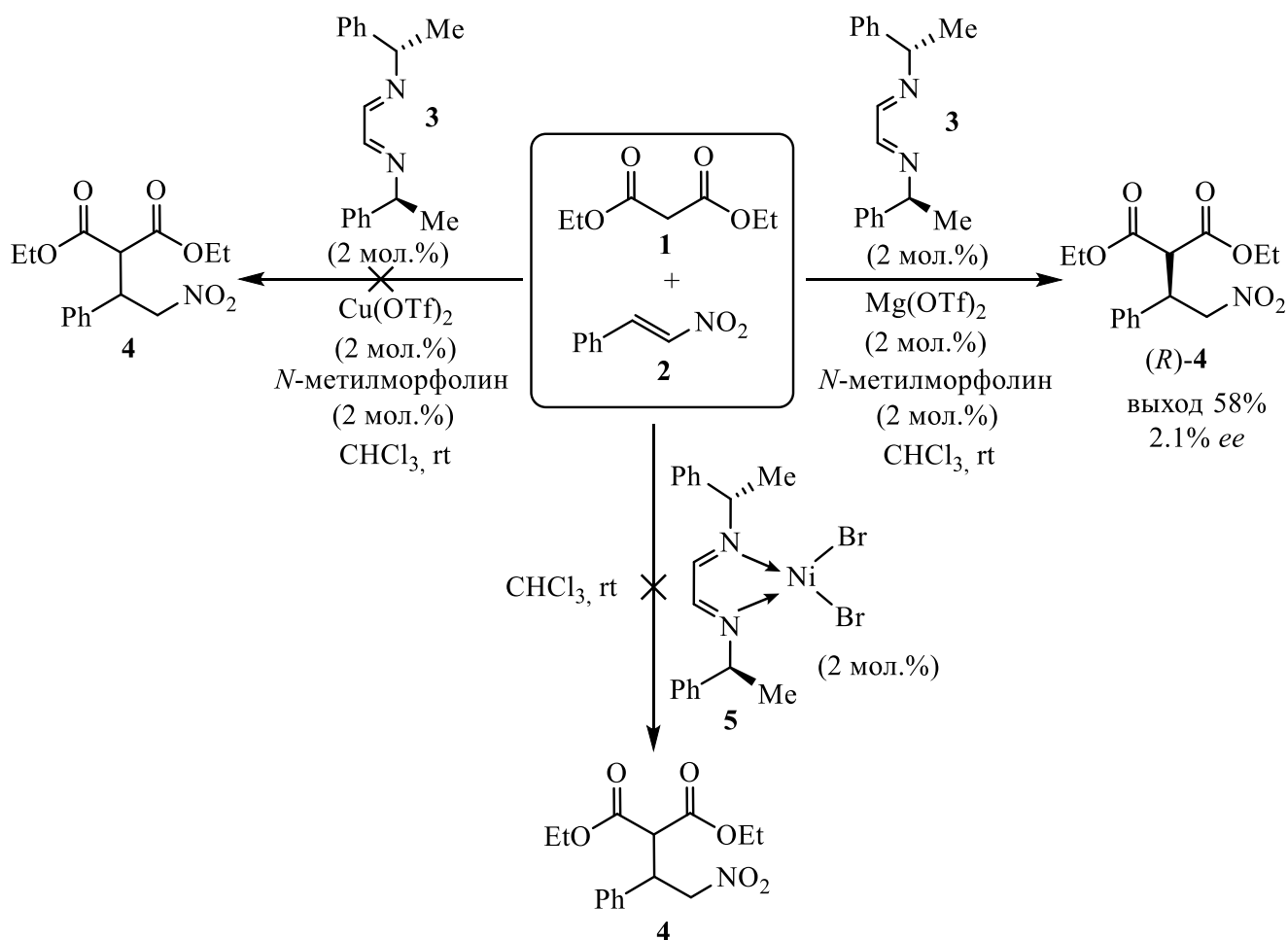
Диссертация выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-13-00447).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Асимметрическая реакция Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений, β -кетозэфиров и β -кетофосфонатов и нитроолефинов в присутствии бис[(1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамин- κ^2N,N'](дибромоникель позволила получить широкий спектр энантиомерно обогащенных нитропроизводных. Полученные таким образом хиральные аддукты Михаэля были использованы в каскадных и постадийных превращениях, приводящих к нерацемическим гетероциклическим производным с несколькими стереоцентрами.

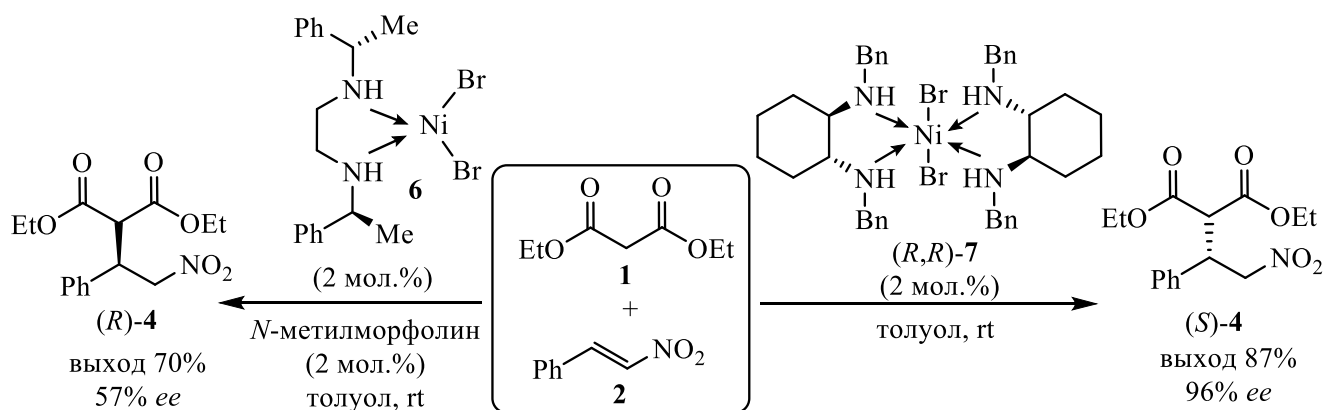
1.1 Исследование каталитической активности комплексов металлов

На первом этапе исследований нами был проведен поиск эффективных катализаторов асимметрического присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроолефинам. В качестве модельной использовалась реакция диэтилмалоната **1** с ω -нитростиролом **2**. Реакция проводилась при комнатной температуре в присутствии 2 мол.% комплексов Mg, Ni и Cu, как индивидуальных, так и генерируемых *in situ* из предкатализаторов – солей металлов и соответствующих лигандов.



Комплексы Mg(II) и Cu(II) с хиральным N-донорным лигандом **3** были получены *in situ* в инертной атмосфере и непосредственно использовались в каталитической реакции. Проведенные исследования показали, что комплекс Cu(II), полученный *in situ* из Cu(OTf)₂ и бис-азометина **3**, оказался неактивным в условиях проведения эксперимента, также как и комплекс Ni(II) **5**. В присутствии комплекса, генерируемого *in situ* из Mg(OTf)₂ и бис-азометина **3**, аддукт Михаэля **4** был получен с умеренным выходом 58% и лишь незначительным энантиомерным избытком (*R*)-изомера (2.1% *ee*).

Гораздо лучшие результаты были достигнуты при использовании комплексов Ni(II) с хиральными вицинальными диаминами. Так, катализ комплексом Ni(II) **6** приводил к образованию (*R*)-**4** с выходом 70% и 57% *ee*. Наилучшая энантиоселективность реакции (96% *ee* (*S*)-**4**) в сочетании с высоким выходом продукта 87% была получена при использовании комплекса Ni(II) **7** на основе (1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамина.



Так, катализатор (*R,R*)-**7** оказался наиболее эффективным из исследованных в реакции Михаэля, поэтому следующим этапом нашей работы стало выяснение деталей механизма данной реакции в присутствии комплексов Ni. Понимание механизма позволило понять, какие реагенты и субстраты можно вводить в Ni-катализируемую реакцию, и за счет чего возникает асимметрическая индукция. Это позволило существенно расширить диапазон использования асимметрической реакции Михаэля как ключевой стадии в синтезе нерацемических гетероциклов с несколькими стереоцентрами.

1.2 Квантово-химическое моделирование и экспериментальное исследование механизма асимметрической реакции Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений

На первом этапе работы нами были проведены DFT расчеты для изучения механизма и объяснения причин наблюдаемой энантиоселективности в асимметрической реакции Михаэля между 1,3-дикарбонильными соединениями и электронодефицитными олефинами (ω-нитростиролом и коричным альдегидом) в присутствии комплексов Ni(II). Первоначально были выполнены расчеты с использованием модельных соединений с более простыми структурами

(ацетилацетон **8**, ω -нитростирол **2** и (2*S*,3*S*)-*N,N'*-диметил-2,3-диаминобутан **9** в качестве хирального лиганда), чтобы найти оптимальную геометрию реакционного центра в комплексах, возможные переходные состояния и продукты реакции (**рис. 1**). Расчеты показали, что наиболее стабильной формой исходных комплексов является триплетное состояние. В этом состоянии наблюдается стабильная октаэдрическая координация лигандов вокруг атома никеля. Ацетилацетонатный лиганд и (2*S*,3*S*)-*N,N'*-диметил-2,3-диаминобутан **9** занимают четыре координационные вакансии в экваториальных положениях, а хлор и ω -нитростирол находятся в апикальных положениях.

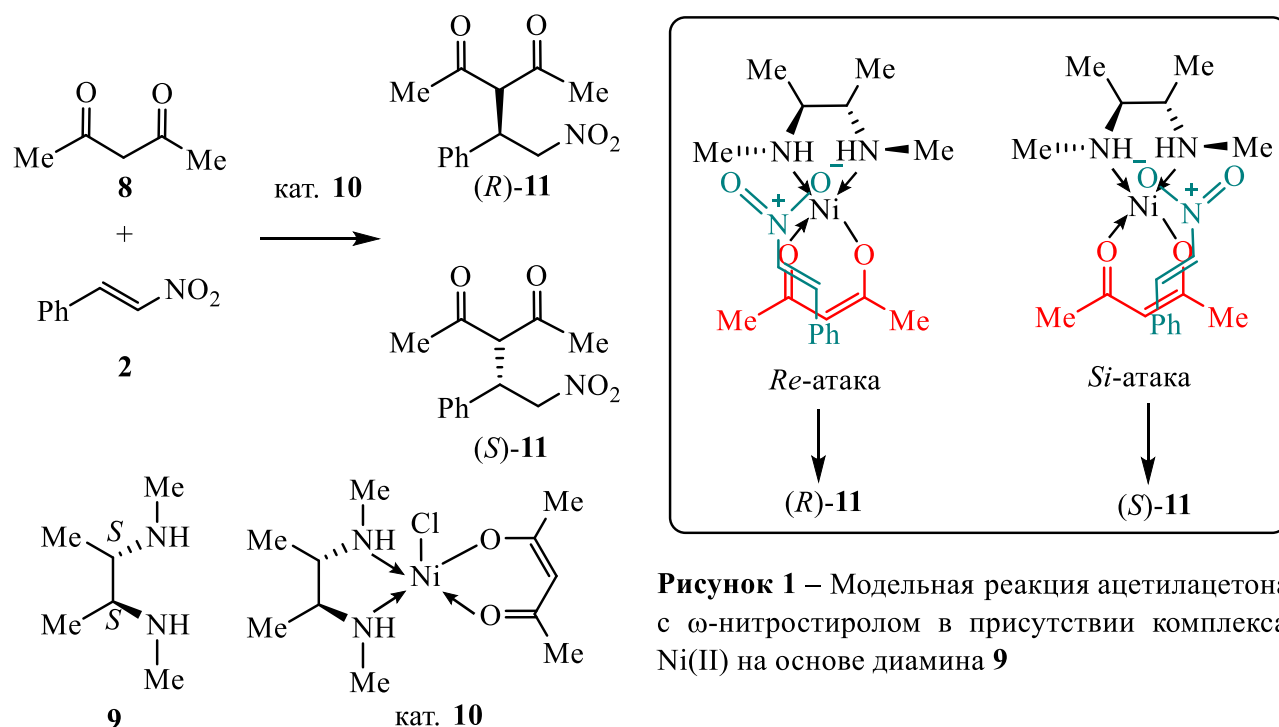
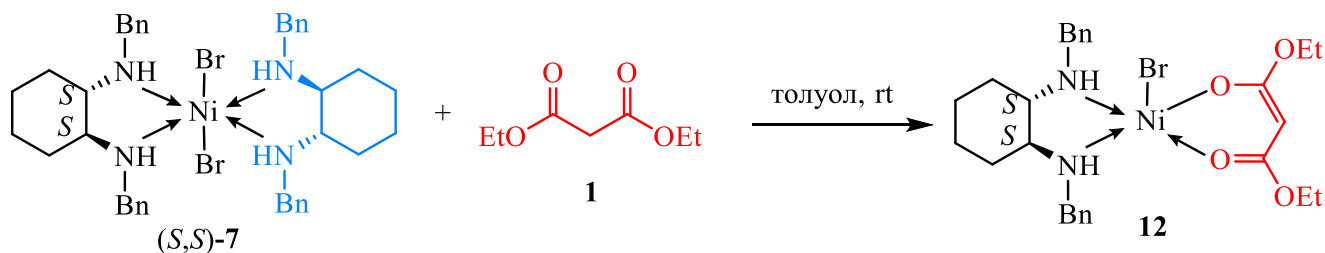


Рисунок 1 – Модельная реакция ацетилацетона с ω -нитростиролом в присутствии комплекса Ni(II) на основе диамина **9**

Экспериментально методом D. F. Evans установлено триплетное состояние комплекса бис[(1*S*,2*S*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамин- κ^2 N,N'](дибромоникеля (S,S)-**7** и комплекса **12**, полученного в реакции с диэтилмалонатом **1**. Это доказывает, что никелевый комплекс остается парамагнитным после взаимодействия с 1,3-дикарбонильным соединением, что подтверждает результаты расчета.



На основании оптимизированной структуры комплекса **10** были найдены два переходных состояния (ПС), соответствующих присоединению ацетилацетонатного лиганда **8** к ω -нитростиролу **2** с *Re*- и *Si*-сторон. После этого были оптимизированы структуры продуктов

присоединения (*R*)-**11** и (*S*)-**11**. DFT расчеты показывают существенную разницу в энергиях активации двух направлений реакции, где атака *Re*-стороны ω-нитростирола предпочтительнее атаки *Si*-стороны на 9.8 кДж/моль (рис. 2). Дополнительный анализ переходных состояний *Re*-ПС и *Si*-ПС (рис. 2) показал, что значительное влияние на стереодифференциацию оказывает образование водородной связи между аминогруппой диамина **9** и кислородом ω-нитростирола **2**. Соответствующий продукт реакции имеет более низкую энергию на 14.2 кДж/моль.

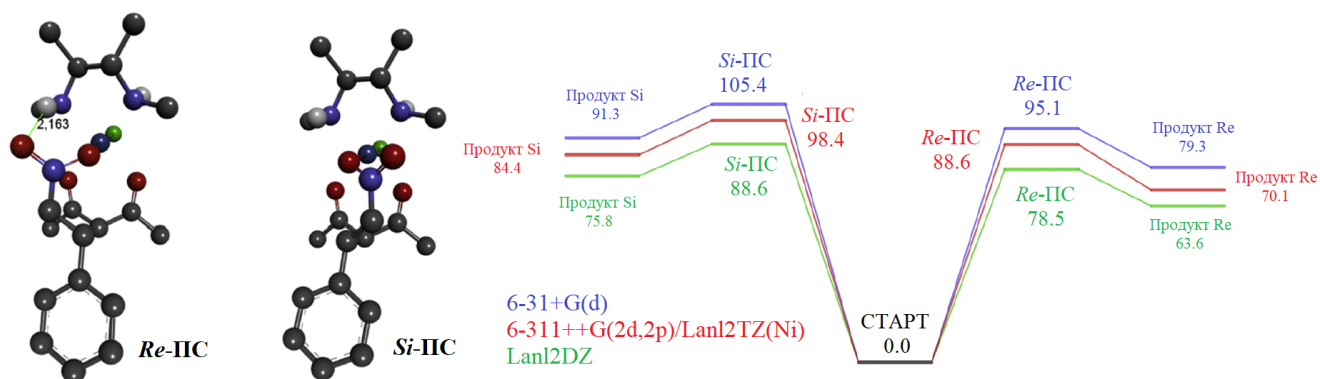


Рисунок 2 – Структуры переходных состояний с *Re* (**Re-ПС**) и *Si* (**Si-ПС**) ориентациями ω-нитростирола (C-серый, H-светло-серый, N и Ni-синие, O-коричневый, Cl-зеленый). Энергетический профиль реакции Михаэля ацетилацетона **8** с ω-нитростиролом **2** на уровне DFT/B3LYP с различными базисными наборами.

Нами был рассмотрен коричный альдегид **13** как потенциальный акцептор Михаэля, содержащий только один атом кислорода. Предполагалось, что он может координироваться только к никелю из-за наличия одного атома кислорода, поэтому он не способен к дополнительному образованию водородной связи с аминогруппой лиганда.

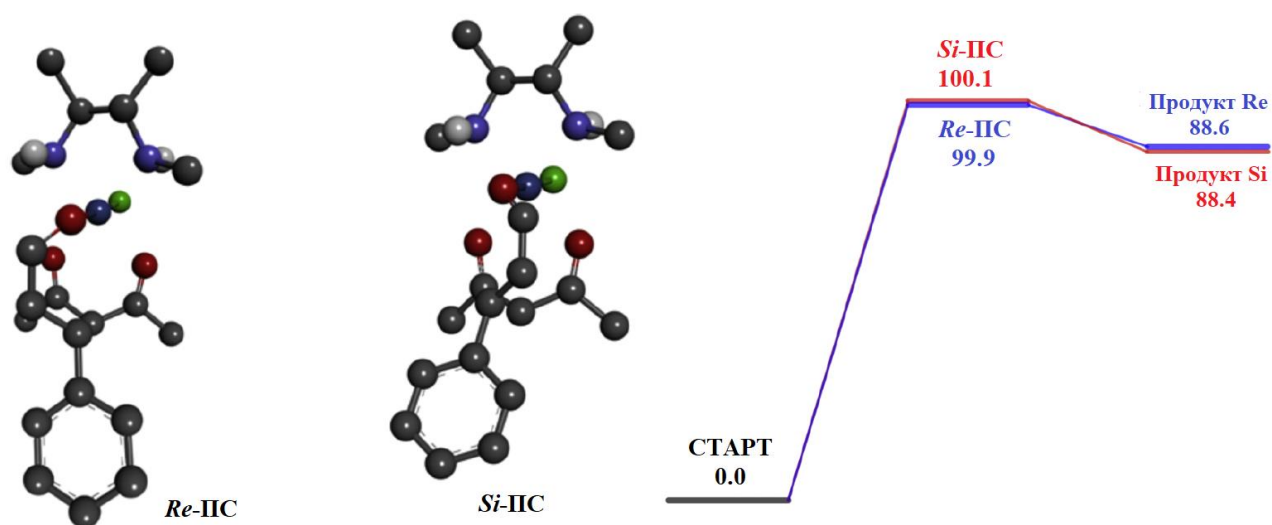
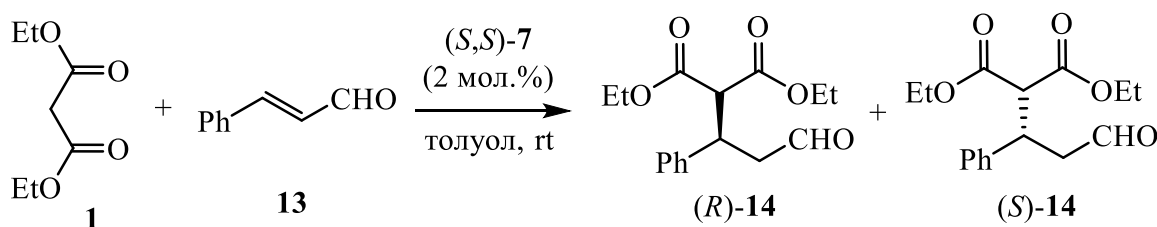


Рисунок 3– Структуры переходных состояний с *Re* (**Re-ПС**) и *Si* (**Si-ПС**) ориентациями коричного альдегида (C-серый, H-светло-серый, N и Ni-синие, O-коричневый, Cl-зеленый). Энергетический профиль реакции Михаэля ацетилацетона **8** с коричным альдегидом **13**

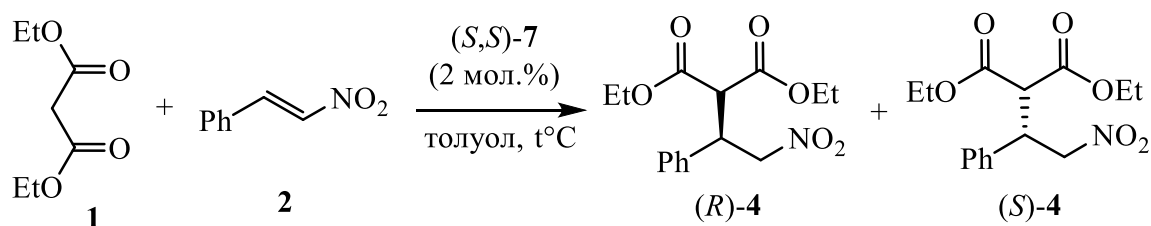
Энергия активации реакции присоединения ацетилацетона **8** к коричному альдегиду **13** выше, чем в реакции с ω -нитростиролом **2** на 11.47 кДж/моль. Два диастереомерных переходных состояния, соответствующих атаке ацетилацетонатом коричневого альдегида с двух энантиотопных сторон, почти не различаются по энергиям ($\Delta E_{Re,Si} = 0.56$ кДж/моль), что указывает на эквивалентность *Re*- и *Si*-атак (рис. 3).

Чтобы экспериментально подтвердить полученные расчетные данные, мы провели реакцию присоединения по Михаэлю диэтилмалоната **1** к коричному альдегиду **13** в присутствии комплекса (S,S)-7. Аддукт Михаэля **14** был получен с низким выходом (12%). Значение удельного угла оптического вращения составляет $[\alpha]_D^{20} = -1.75$ (*c* 2.0, CHCl₃). Сравнение данного значения для **14** с известными для него литературными данными (>99% *ee*, $[\alpha]_D^{20} = -33.2$) позволило нам сделать вывод, что нами была получена смесь изомеров, близкая к рацемической, с очень небольшим преобладанием (*R*)-изомера.



Данная расчетная и экспериментальная процедура указывает на решающую роль образования водородной связи между непредельным субстратом и лигандом для стабилизации переходного состояния.

На основе выше полученных результатов (рис.2) использовали набор базиса Lanl2DZ для расчета энергетических параметров реакции диэтилмалоната **1** с ω -нитростиролом **2**, катализируемой комплексом Ni(II) (S,S)-7.



Энергия активации реакции Михаэля, катализируемой комплексом (S,S)-7, при *Re*-ориентации ω -нитростирола к никелю оказывается ниже на 5.36 кДж/моль, чем энергия активации этой реакции при *Si*-ориентации нитроолефина. Разница в энтальпиях активации составляет $\Delta H^\ddagger = -10.8$ кДж/моль, а разница в энтропиях активации $\Delta S^\ddagger = -18.4$ Дж/(моль•К) (рис.4). Чтобы оценить точность выполненных расчетов, экспериментально была определена зависимость энантиоселективности реакции диэтилмалоната **1** с ω -нитростиролом **2** от температуры в присутствии комплекса (S,S)-7. Реакцию проводили в присутствии комплекса

(S,S)-7 в диапазоне температур 0-80°C (рис. 4). Энантиоселективность реакции определяли по уравнению: $\Sigma = [R]/[S] = k_R/k_S$, где k_R и k_S – константы скорости реакции образования (R)- и (S)-изомеров. Затем был построен график зависимости $\ln(k_R/k_S)$ от $1/T$ (рис. 4). Свободная энергия Гиббса активации рассчитана по уравнению: $\Delta\Delta G^\ddagger = -RT\ln(k_R/k_S) = -RT\ln\Sigma = \Delta\Delta H^\ddagger - T\Delta\Delta S^\ddagger$, в результате чего экспериментально получили следующие значения разностей активационных параметров: $\Delta\Delta G^\ddagger = -8.39$ кДж/моль, $\Delta\Delta H^\ddagger = -13.3$ кДж/моль, $\Delta\Delta S^\ddagger = -16.3$ Дж/(моль•К). Расчетные данные разностей активационных параметров реакции хорошо согласуются с экспериментальными данными, что подтверждает маршрут реакции и геометрию возможных переходных состояний.

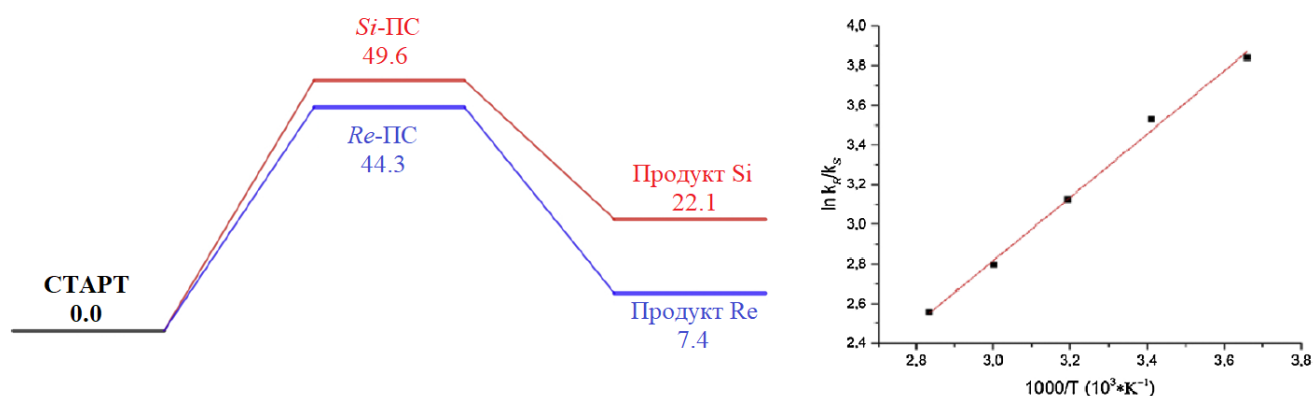


Рисунок 4 – Энергетический профиль и температурная зависимость энантиоселективности реакции Михаэля диэтилмалоната **1** с ω -нитростиро́лом **2** в присутствии комплекса (S,S)-7

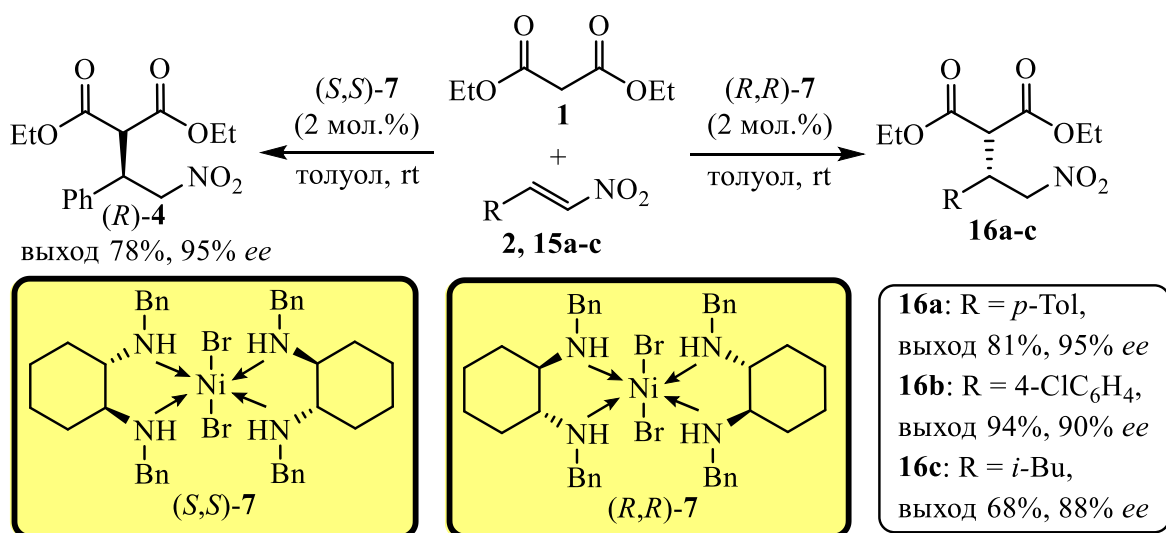
Таким образом, необходимым условием достижения высокой энантиоселективности в реакции 1,3-дикарбонильных соединений с различными акцепторами Михаэля является наличие в последних двух донорных атомов, один из которых отвечает за образование координационной связи с центральным атомом металла, а второй – за образование водородной связи с аминогруппой хирального вицинального диамина. На основе полученных знаний было сделано следующее заключение: при использовании асимметрической реакции Михаэля в качестве ключевой стадии в построении хиральных гетероциклов в условиях применения катализатора **7** эффективнее использовать 1,3-дикарбонильные соединения и их производные с нитроолефинами в качестве доноров и акцепторов Михаэля соответственно.

2. Асимметрический синтез 3,4-дизамещенных γ -бутиролактонов и (1R,5S)-1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она на основе хиральных аддуктов Михаэля

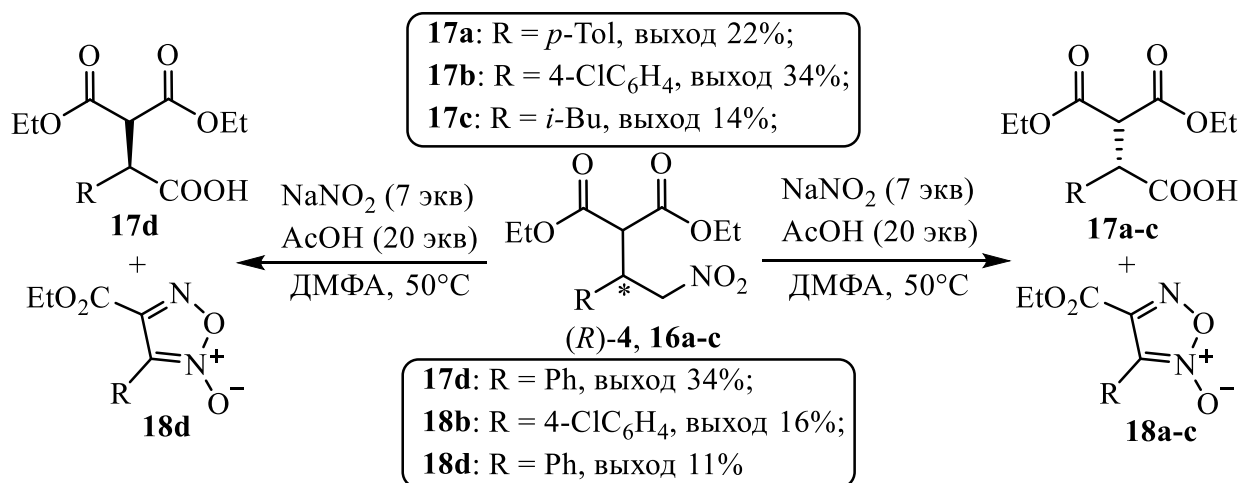
γ -Бутиролактон является важнейшим структурным фрагментом многих биологически активных природных и синтетических соединений. С точки зрения фармакологической активности замещенные γ -бутиролактоны представляют интерес как соединения с потенциальной противоопухолевой и антибактериальной активностью. Нами предложен

простой и эффективный способ получения 3,4-дизамещенных γ -бутиролактонов, а также бициклических γ -лактонов, содержащих структурный фрагмент циклопропана, основанный на последовательности асимметрического присоединения по Михаэлю, реакции Нефа и восстановления/лактонизации.

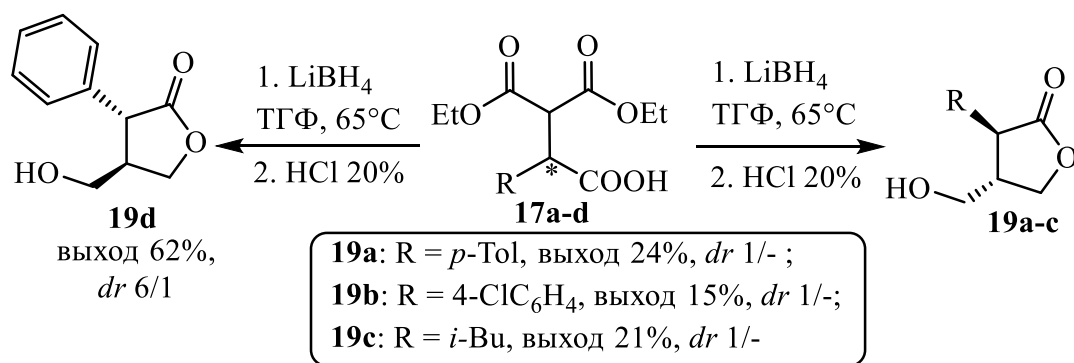
В результате асимметрического присоединения по Михаэлю диэтилмалоната **1** к нитроолефинам **2**, **15a-c** в присутствии комплекса (R,R) -**7** (либо (S,S) -**7**) были получены энантиобогащенные γ -нитроэфиры (R) -**4**, **16a-c** с выходами 68-94% и 88-95% *ee*.



Следующим шагом было проведение реакции Нефа γ -нитроэфиров (R) -**4** и **16a-c**, из которых были получены карбоновые кислоты **17a-d** с выходами 13-34%. Побочными продуктами данной реакции являются 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды **18a-d**.



Селективное восстановление сложноэфирных групп соединений **17a-d** с помощью LiBH₄ с последующей обработкой 20% водным раствором HCl позволило получить нерацемические *транс*- γ -лактоны **19a-d** с выходами 15-62%.



Для дальнейшего получения (1*R*,5*S*)-1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она **21** нами была проведена реакция тозилрования соединения **19d** по гидроксильной группе, в результате чего было получено соединение **20** в виде индивидуального (3*S*,4*R*)-изомера. Абсолютная конфигурация лактона **20** установлена методом PCA (рис. 5). С помощью метода ВЭЖХ установлено, что соединение **20** было получено с энантиомерным избытком >99% *ee*. При обработке (3*S*,4*R*)-**20** DBU получен бициклический лактон (1*R*,5*S*)-**21** с энантиомерным избытком >99% *ee*.

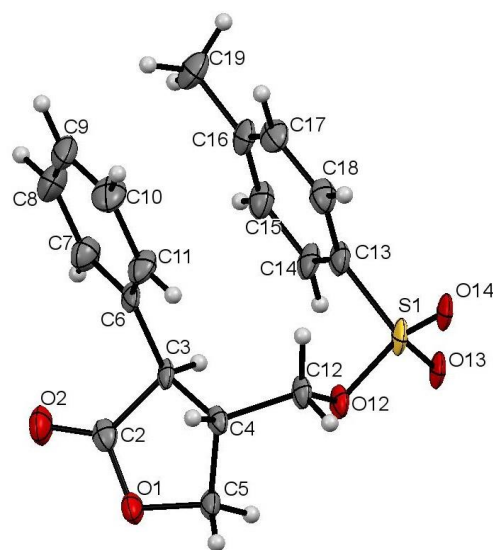
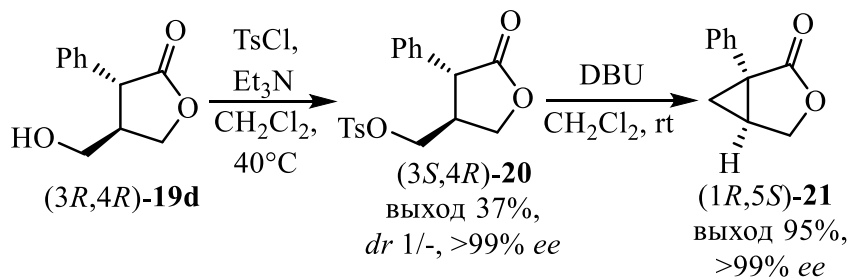


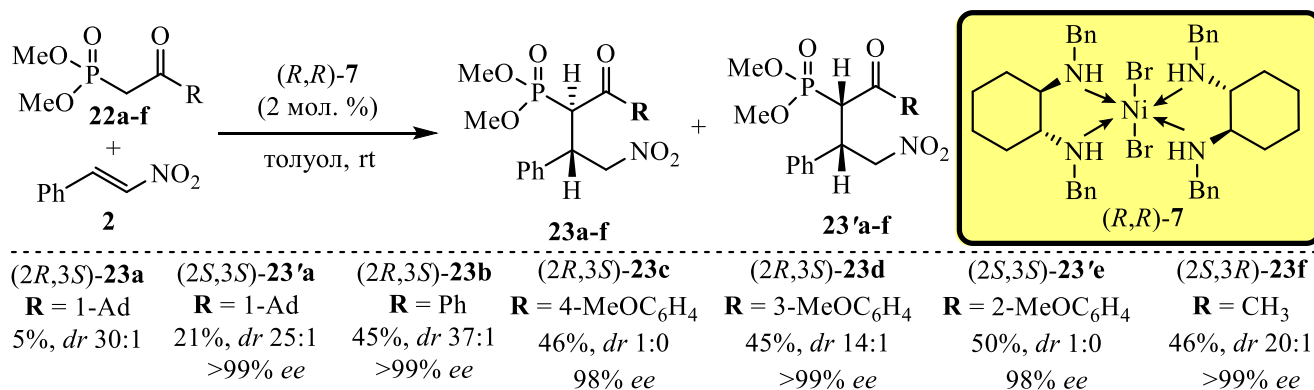
Рисунок 5 – ORTEP-диаграмма (3*S*,4*R*)-**20** (CCDC 2118507)

3. Асимметрический синтез пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных аддуктов β-кетофосфонатов и нитроолефинов

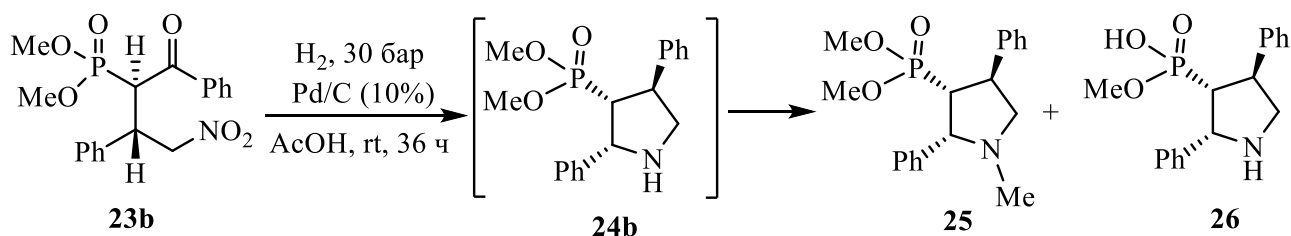
Пирролидин-3-илфосфоновые кислоты могут рассматриваться как циклические аналоги γ-аминофосфоновых кислот, соединений с выраженной ГАМКэргической активностью, представляющих интерес при разработке новых фармацевтических препаратов для лечения заболеваний ЦНС. Довольно неожиданным является тот факт, что методы получения хиральных пирролидин-3-илфосфоновых кислот, тетрагидропиранилфосфоновых кислот и их эфиров крайне мало изучены.

Для синтеза нерацемических полизамещенных пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов нами были использованы 4-нитро-2-оксофосфонаты **23** – продукты присоединения по Михаэлю β-кетофосфонатов **22** к ω-нитростиролу **2**. Установлено, что в присутствии каталитического количества бис[(1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-

диамин-κ²N,N'](дибромо)никеля (*R,R*)-**7** данная реакция Михаэля протекает энантиоселективно и диастереоселективно. Эти соображения побудили нас исследовать дальнейшее применение фосфонатов **23**, содержащих два смежных стереоцентра, для синтеза целевых соединений.



Поиск оптимальных условий гидрирования полученных фосфонатов **23a-f** проводился с использованием соединения **23b**. Гидрирование **23b** в присутствии *Ra*-Ni или Pd/C (10%) в различных растворителях (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, ТГФ, EtOAc) приводило к образованию смеси продуктов, среди которых были идентифицированы **25** и **26**. Образование соединений **25** и **26** объясняется процессом дезалкилирования промежуточного фосфоната **24b** в результате нуклеофильной атаки второй молекулой пирролидина.



По этой причине продукт **24b** перед его выделением колоночной хроматографией подвергали формилированию по азоту. Полученное соединение **27b** является стабильным, которое было выделено с помощью колоночной хроматографии в виде смеси ротамеров с соотношением 4.8:1. Методом РСА была установлена (*2R,3R,4S*)-конфигурация соединения **27b** (рис. 6). Последующий кислотный гидролиз **27b** привел к получению

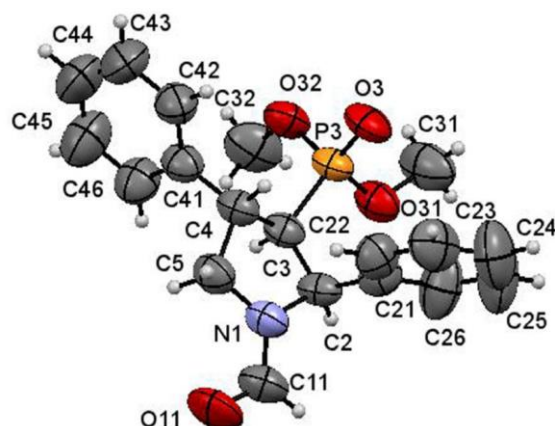
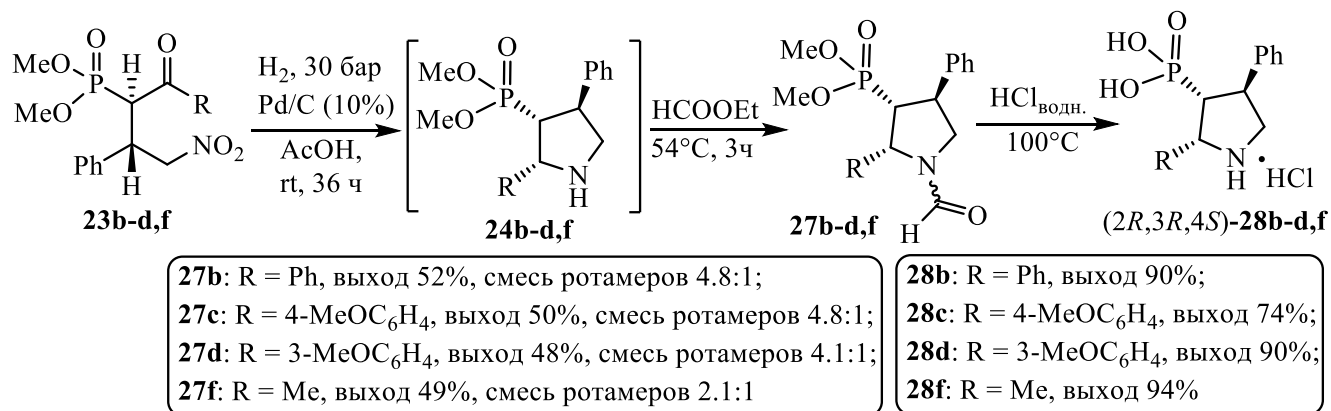
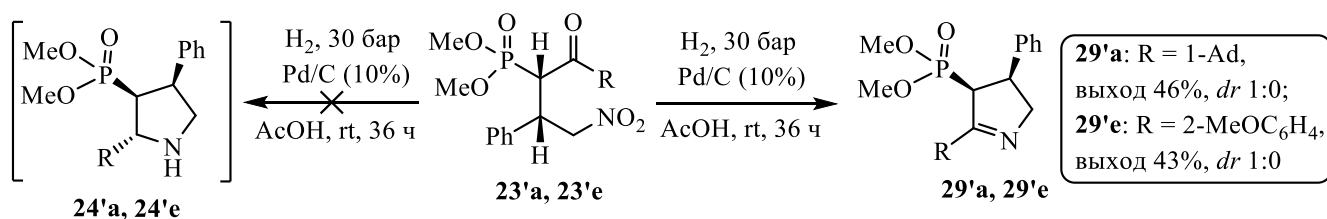


Рисунок 6 – ORTEP-диаграмма **27b** (CCDC 1919294)

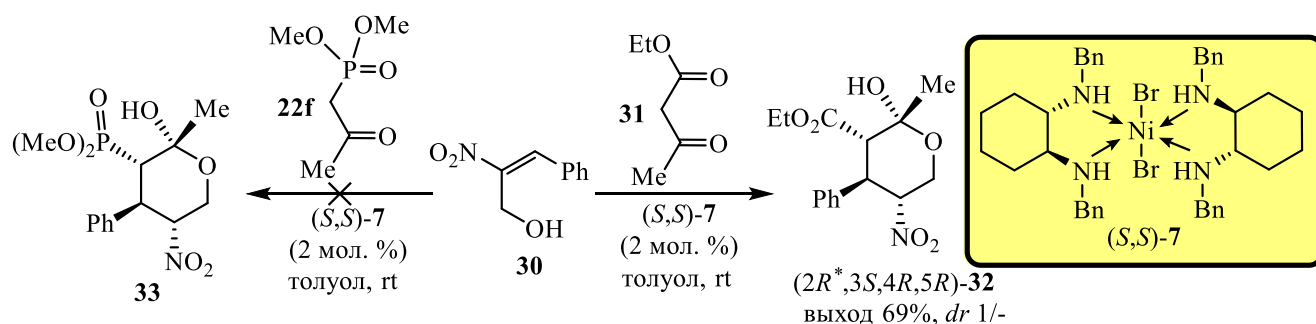
гидрохлорида пирролидин-3-илфосфоновой кислоты **28b**. Аналогичным образом из соответствующих фосфонатов **23c,d,f** были получены пирролидин-3-илфосфоновые кислоты **28c,d,f**. Абсолютная конфигурация фосфонатов **27c,d,f** и фосфоновых кислот **28c,d,f** предполагается по аналогии.



При восстановлении в тех же условиях γ -нитрокетофосфонатов **23'a** и **23'e** с 1-Ad и 2-MeOC₆H₄ заместителями при карбонильной группе не наблюдалось образования соответствующих пирролидинов **24'a** и **24'e**. Гидрирование **23'a** и **23'e** останавливается на стадии образования пирролинов **29'a** и **29'e**.



Разрабатывая стратегию синтеза полизамещенных тетрагидропиранов, мы рассматривали два возможных пути: асимметрическое присоединение β -кетофосфонатов **22a-f** к гидроксиметилнитростиролу **30** с последующей *one-pot* реакцией полуацетализации и каскадную реакцию Анри/полуацетализации полученных аддуктов Михаэля **23**. Первая синтетическая стратегия представлялась более привлекательной, так как меньше стадий и не требовалось выделение промежуточных продуктов. Взаимодействие ацетоуксусного эфира **31** с (*E*)-2-нитро-3-фенилпроп-2-ен-1-олом **30** в присутствии комплекса (*S,S*)-**7** приводило к образованию тетрагидро-2*H*-пирана **32** в виде индивидуального (*2R^**,*3S*,*4R*,*5R*)-изомера с выходом 69%. К сожалению, при использовании в качестве донора Михаэля β -кетофосфоната **22f** такое каскадное превращение не происходит с образованием продукта **33**.



Для получения полифункциональных тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов мы использовали аддукт Михаэля (2*S*,3*R*)-**23f**, который удалось вовлечь в каскадную реакцию Анри/полуацетализации с алифатическими и ароматическими альдегидами. Для оптимизации условий данной реакции использовались различные основания и растворители. Реакция фосфоната **23f** с пропионовым альдегидом **34a** использовалась в качестве модельной (табл. 1).

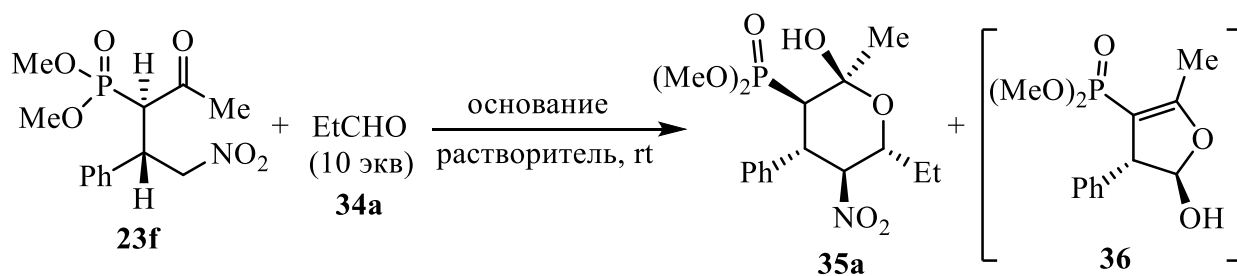
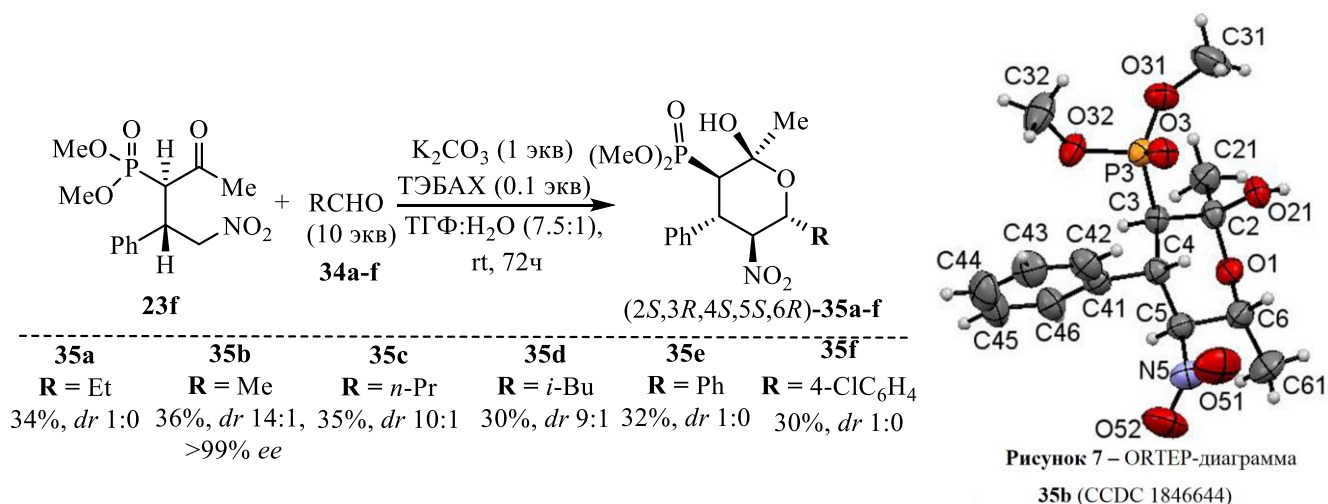


Таблица 1 – Оптимизация условий реакции Анри/полуацетализации фосфоната **23f** с пропионовым альдегидом **34a**

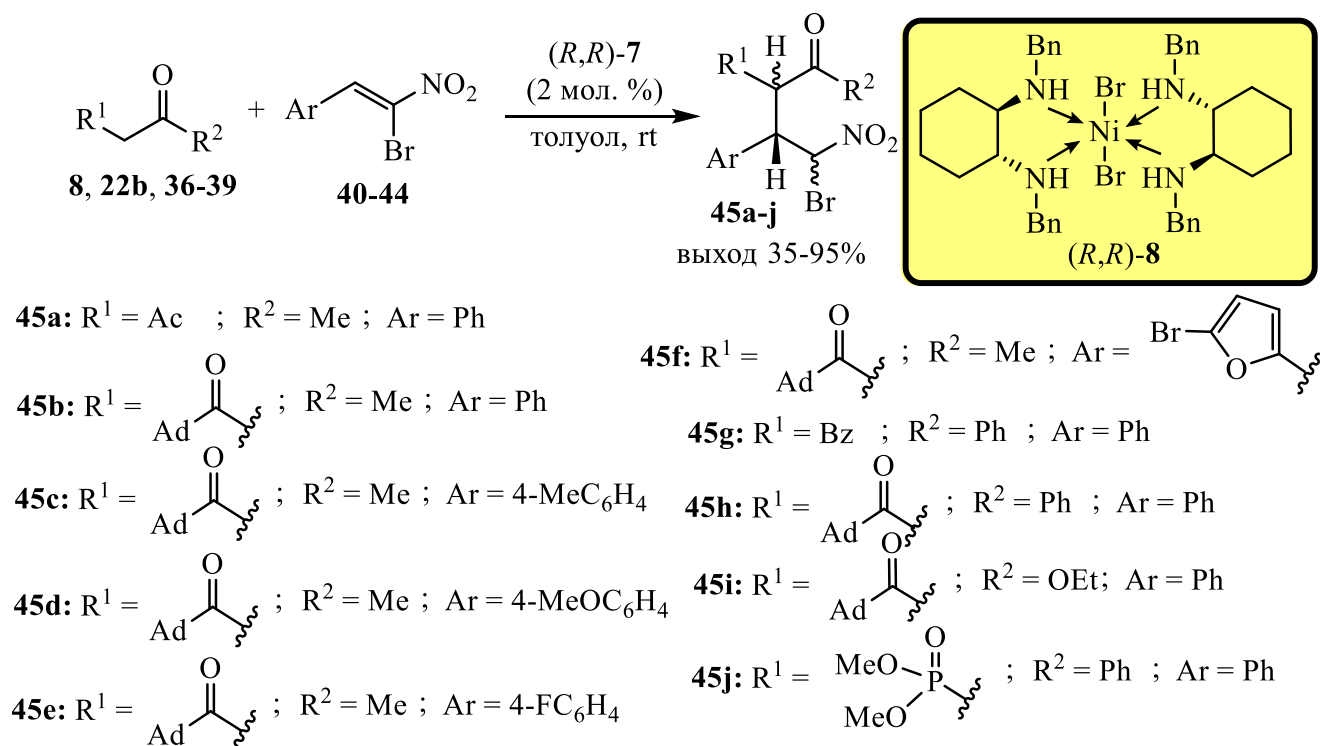
Основание/МФК	Растворитель	Выход 35a , %	<i>dr</i> 35a	Выход 36 , %
KF/18-краун-6 CsCO ₃ Mg(OMe) ₂ K ₂ CO ₃ /ТЭБАХ	AcOH <i>i</i> -PrOH MeOH ТГФ:H ₂ O 1:1	—	—	Основной продукт
K₂CO₃/ТЭБАХ	ТГФ:H₂O 7.5:1	34	1:0	—
K ₂ CO ₃ /18-краун-6	MeCN	30	11:1	—
K ₂ CO ₃ /18-краун-6	ТГФ	17	16:1	—
K ₂ CO ₃ /18-краун-6	CH ₂ Cl ₂	12	10:1	—

Проведение в оптимизированных условиях каскадной реакции Анри/полуацетализации фосфоната (2*S*,3*R*)-**23f** с алифатическими и ароматическими альдегидами **34a-f** привело к получению нерацемических тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов **35a-f** с умеренными выходами 30–36%. Структура и абсолютная (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-конфигурация соединения **35b** была подтверждена методом PCA (рис. 7). Абсолютные конфигурации полученных соединений **35a,c-f** были приняты по аналогии.



4. Асимметрический синтез 4,5-дигидрофуранов 5-экзо-тет-циклизацией хиральных аддуктов Михаэля с α -бромнитроолефинами

В результате асимметрического присоединения по Михаэлю 1,3-дикарбонильных соединений **8**, **22b**, **36-39** к α -бромнитроолефинам **40-44** в присутствии комплекса никеля (*R,R*)-**7** были получены соединения **45a-j** с выходами 35-95%. В ряде случаев эти реакции протекают энантио- и диастереоселективно, но в большинстве случаев реакция приводила к образованию четырех диастереомеров по данным ¹H и ³¹P ЯМР.



Полученные аддукты **45a-j** мы использовали в синтезе нерацемических *транс*-4,5-дигидрофуранов. 5-Экзо-тет-циклизация 3-(2-бром-2-нитро-1-фенилэтил)пентан-2,4-диона **45a** в присутствии карбоната калия (1.0 экв.) в среде ТГФ приводит к образованию одного диастереомера *транс*-4,5-дигидрофурана **46a** с выходом 85%. Однако синтез 4,5-дигидрофурана **46b** из адамантилсодержащего соединения **45b** в тех же условиях не увенчался

успехом. При использовании водного раствора NaOH наблюдалось деацетилирование нитродикетона **45b** с образованием соединения **47** (табл. 2).

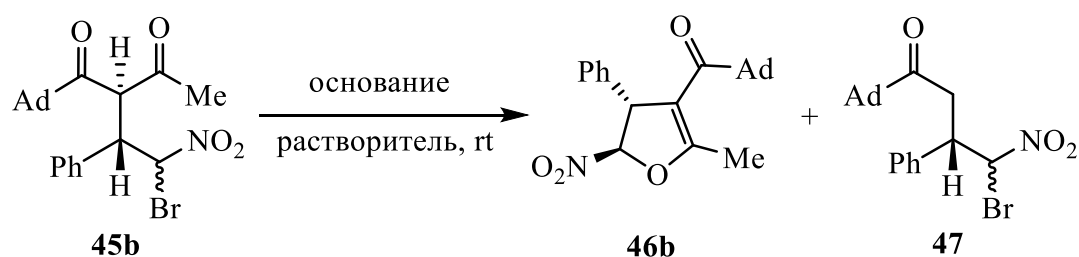
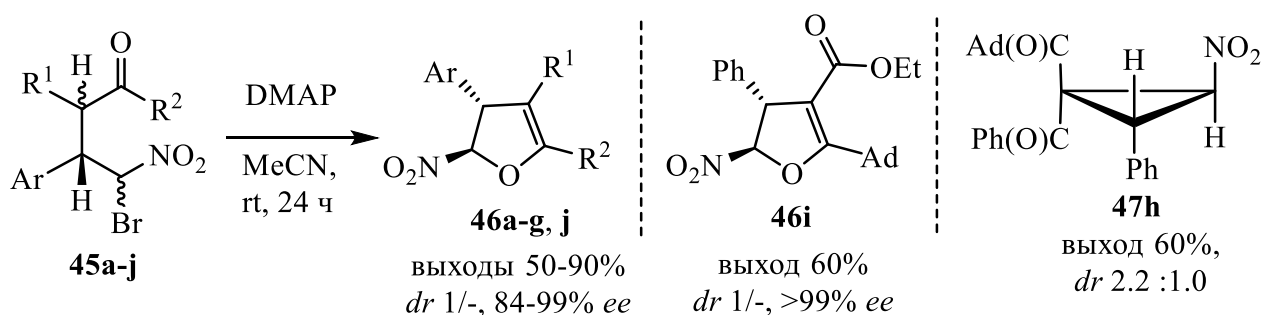


Таблица 2 – Оптимизация условий реакции 5-экзо-тет-циклизации аддукта **45b**

Основание	МФК	Растворитель	Время, ч	Выход 36b , %	Выход 37 , %
K ₂ CO ₃	—	ТГФ	24	—	—
KOH	18-краун-6	бензол	36	—	—
NaOAc	ТВАВ	H ₂ O	6	—	—
K ₂ CO ₃	KI/18-краун-6	MeCN	5	—	—
NaOH	—	H ₂ O	6	—	50
DMAP	—	CH ₂ Cl ₂	72	74	—
DMAP	—	MeCN	24	74	—

Таким образом, нами проводилась оптимизация условий реакции 5-экзо-тет-циклизации аддукта **45b** в присутствии других оснований и в различных средах (табл. 2). При проведении реакции в ацетонитриле с использованием DMAP в качестве основания был получен продукт **46b** с выходом 74%. Структура **46b** была подтверждена спектрами ¹H, ¹³C ЯМР, NOESY, HMQC и HMBC. Нерацемические 4,5-дигидрофураны **46a-g,i,j** были получены в оптимизированных условиях в виде индивидуальных (4*R*,5*R*)-изомеров с выходами 50-90% и 84-99% *ee*. При аналогичном проведении реакции циклизации соединения **45h** мы наблюдали 3-экзо-тет-циклизацию аддукта с образованием циклопропана **47h** с выходом 60% и *dr* 2.2 : 1.0.



Относительная конфигурация 4,5-дигидрофурана **46i** была установлена методом PCA (рис. 8). Отсутствие атомов элементов 3-го периода в структуре соединения **46i** не позволило достоверно определить его абсолютную конфигурацию.

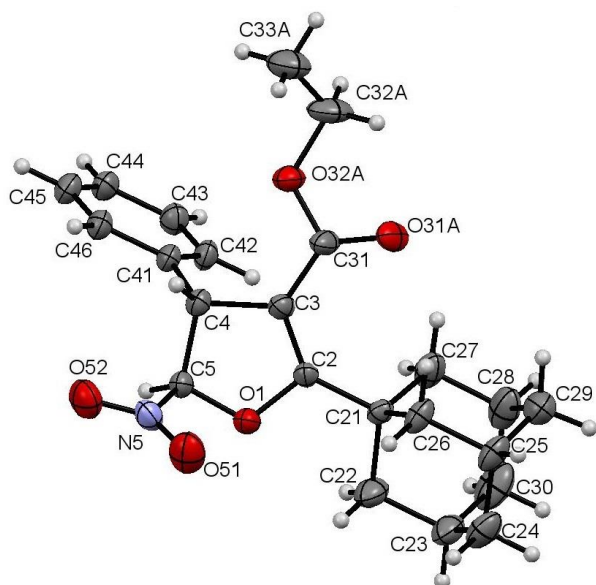
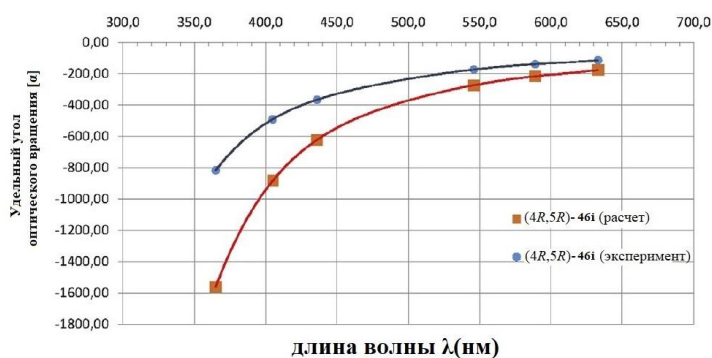


Рисунок 8 – ORTEP-диаграмма **46i**
(CCDC 2058051)

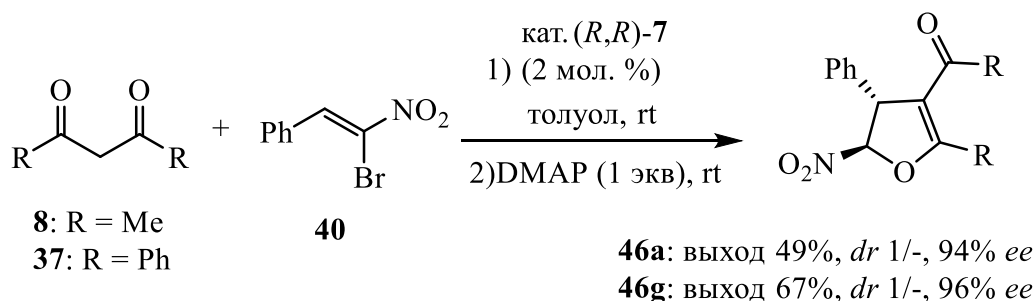


длина волны, λ(нм)	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 46i [α] ²⁰ (экс.)	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 46i [α] ²⁰ (рас.)
365	–817.40	–1559.96
405	–491.80	–883.60
436	–368.00	–623.47
546	–174.90	–274.92
589	–140.50	–218.28
633	–115.70	–178.16

Рисунок 9 – Экспериментальные и расчетные кривые дисперсии
оптического вращения для соединения **46i**

Поэтому для определения абсолютной конфигурации соединения **46i** был выбран метод, основанный на корреляции расчетного удельного угла оптического вращения с экспериментальными значениями. Оптимизацию геометрии и расчет удельного угла оптического вращения проводили с использованием базиса 6-311++G(2d,2p)/B3LYP с моделью сольватации IEFPCM в хлороформе. Полученные результаты показали удовлетворительную корреляцию знака удельного угла оптического вращения и кривой дисперсии оптического вращения (ДОВ) (4*R*,5*R*)-**46i** с экспериментальными значениями (рис. 9). Таким образом, абсолютные конфигурации других полученных 4,5-дигидрофуранов **46a-g,j** аналогичны.

Нами была разработана процедура одnoreакторного асимметрического синтеза 4,5-дигидрофуранов, позволяющая избежать отдельной стадии выделения аддукта Михаэля. Данная методика применима к простым донорам Михаэля, таким как ацетилацетон **8** и 1,3-дифенилпропан-1,3-дион **37**.



К сожалению, переход к более сложным адамантилсодержащим 1,3-дикарбонильным соединениям **36**, **38**, **39** и особенно β-кетофосфонату **22b** приводит к образованию большого

количества побочных продуктов. Поэтому в случае стерически затрудненных субстратов необходимо выделение аддуктов Михаэля перед их циклизацией в 4,5-дигидрофураны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показано, что комплексы Ni(II) с хиральными диаминами являются наиболее эффективными катализаторами асимметрического присоединения диэтилмалоната к ω -нитростирола. Комплекс с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином обеспечивает высокую энантиоселективность реакции (96% *ee* (*S*)-изомера) в сочетании с высоким выходом продукта реакции 87%.
2. Результаты расчетов методом DFT подтверждают предполагаемый механизм Ni(II)-катализируемого присоединения по Михаэлю, включающий образование комплексного енолята с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой координированного к никелю нитроолефина и протонированием образующегося нитронатного комплекса. Расчетная разница энергий активации образования аддуктов (*R*)- и (*S*)-конфигурации для реакции диэтилмалоната с ω -нитростиролом составляет 5.36 кДж/моль и близка к экспериментально полученному значению 8.39 кДж/моль. Сравнение энергетических профилей реакции Михаэля с участием ω -нитростирола и коричневого альдегида выявило важную роль образования водородной связи между диаминным лигандом и акцептором Михаэля для достижения энантиоселективности.
3. Осуществлен синтез широкого ряда нерацемических нитрокетонов, нитроэфиров и нитрооксофосфонатов Ni(II)-катализируемым присоединением 1,3-дикарбонильных производных и β -кетофосфонатов к нитроолефинам с энантиоселективностью до 99%.
4. Разработан метод получения нерацемических γ -лактонов с двумя смежными стереоцентрами на основе синтетической последовательности асимметрического присоединения по Михаэлю – реакции Нефа – восстановления/лактонизации.
5. Осуществлен синтез нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот с тремя стереоцентрами путем восстановительной циклизации аддуктов β -кетофосфонатов и нитроолефинов.
5. Разработан метод стереоселективного синтеза нерацемических полизамещенных тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов в виде индивидуальных изомеров с пятью асимметрическими центрами в результате каскадной реакции Анри/полуацетализации.
6. Разработан метод стереоселективного синтеза нерацемических фосфорил- и адамантилзамещенных 4,5-дигидрофуранов с двумя стереоцентрами путем 5-экзо-тет-циклизации хиральных аддуктов Михаэля с α -бромнитроолефинами. Энантиомерные избытки (4*R*,5*R*)-изомеров 4,5-дигидрофуранов составляют 84-99%.

Автор выражает благодарность своему научному руководителю – доктору химических наук, доценту Резникову Александру Николаевичу за всестороннюю поддержку и полезные советы на всех этапах выполнения диссертационной работы, зав. кафедры «Органическая химия» СамГТУ, проф., д.х.н. Климошкину Юрию Николаевичу за советы и возможность заниматься научной деятельностью, к.х.н., доценту М.Р. Баймуратову за выполнение спектральных исследований полученных соединений, д.х.н., проф. И.А. Литвинову (ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН) за выполнение рентгеноструктурного анализа и своим соавторам – доценту, к.х.н. В.Б. Рыбакову (Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова), доценту, к.х.н. В.А. Ширяеву, м.н.с. М.А. Ашаткиной, доценту, к.х.н. И.М. Ткаченко и Е.В. Головину за плодотворное сотрудничество.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:
Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Shiryayev, V. A. DFT insight into mechanism of the Ni(II)-catalyzed enantioselective Michael addition: A combined computational and experimental study / V. A. Shiryayev, **D. S. Nikerov**, A. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin // Mol. Catal. – 2021. – V. 505. – P. 111463. (0.64 п.л./0.16 п.л.) (Scopus, Web of Science).
2. **Nikerov, D. S.** Synthesis of non-racemic dihydrofurans via Ni(II)-catalyzed asymmetric Michael addition / **D. S. Nikerov**, M. A. Ashatkina, V. A. Shiryayev, I. M. Tkachenko, V. B. Rybakov, A. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin // Tetrahedron. – 2021. – V. 84. – P. 132029. (1.68 п.л./0.24 п.л.) (Scopus, Web of Science).
3. Reznikov, A. N. Convenient access to pyrrolidin-3-ylphosphonic acids and tetrahydro-2H-pyran-3-ylphosphonates with multiple contiguous stereocenters from nonracemic adducts of a Ni(II)-catalyzed Michael reaction / A. N. Reznikov, **D. S. Nikerov**, A. E. Sibiryakova, V. B. Rybakov, E. V. Golovin, Y. N. Klimochkin // Beilstein J. Org. Chem. – 2020. – V. 16. – №. 1. – P. 2073–2079. (0.51 п.л./0.09 п.л.) (Scopus, Web of Science).

Тезисы докладов и материалы конференций:

4. Reznikov, A. N. β -Keto phosphonates in the Ni(II) catalyzed asymmetric Michael addition. Convenient route to the chiral polysubstituted tetrahydropyrans / A. N. Reznikov, **D. S. Nikerov**, A. E. Sibiryakova, Yu. N. Klimochkin // Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (Казань, 2018): тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2018. – С. 152. (0.06 п.л./0.01 п.л.).
5. **Никеров, Д. С.** Синтез нерацемических тетрагидропиранов на основе каскадных превращений полифункциональных нитропроизводных / **Д. С. Никеров**, А. Н. Резников, Ю. Н. Климошкин // научная конференция Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней «WSOC 2019»: Тезисы докладов – Красновидово, 2019. – С. 174 (0.06 п.л./0.02 п.л.).
6. Резников, А. Н. Асимметрическое присоединение карбонильных производных к нитроалкенам, катализируемое комплексами Ni(II): простой и эффективный путь к полифункциональным нерацемическим соединениям / А. Н. Резников, **Д. С. Никеров**, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климошкин // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2019. – С. 317 (0.06 п.л./0.01 п.л.).

7. **Никеров, Д. С.** Синтез нерацемических тетрагидропиранов на основе каскадных превращений полифункциональных нитропроизводных / **Д. С. Никеров**, А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин // XXXII Международная научно-техническая конференция Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии «Реактив-2019»: Тезисы докладов – Уфа, 2019. – С. 134 (0.04 п.л./0.01 п.л.).
8. Ашаткина, М. А. Синтез нерацемических дигидрофуранов на основе асимметрического присоединения СН-кислот к α -бромнитроолефинам / М. А. Ашаткина, А. Н. Резников, **Д. С. Никеров**, Ю. Н. Климочкин // IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: Тезисы докладов – Уфа, 2020. – С. 85 (0.05 п.л./0.01 п.л.).
9. Ашаткина, М. А. Асимметрический синтез кислородсодержащих гетероциклов на основе Ni(II)-катализируемой реакции Михаэля / М. А. Ашаткина, А. Н. Резников, **Д. С. Никеров**, Ю. Н. Климочкин // IV Российский конгресс по катализу «РОСКАТАЛИЗ»: Тезисы докладов – Казань, 2021. – С. 615 (0.06 п.л./0.01 п.л.).
10. **Никеров, Д. С.** Синтез нерацемических пятичленных гетероциклов на основе полифункциональных нитропроизводных / **Д. С. Никеров**, М. А. Ашаткина, А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: Тезисы докладов – Сочи, 2021. – С. 367 (0.05 п.л./0.01 п.л.).
11. Reznikov, A. Asymmetric synthesis of neurotropic drugs – gaba analogs using Ni(II)-catalyzed Michael addition / A. Reznikov, **D. Nikerov**, Yu. Klimochkin // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»: Тезисы докладов – Волгоград, 2022. – С. 564 (0.06 п.л./0.02 п.л.).
12. **Никеров, Д. С.** Асимметрический синтез бициклических γ -бутиролактонов на основе хиральных аддуктов Михаэля / **Д. С. Никеров**, А. Н. Резников, Н. А. Нарушева, М. А. Ашаткина, Ю. Н. Климочкин // VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 50-летию академической науки на Урале: Тезисы докладов – Пермь, 2022. – С. 210 (0.05 п.л./0.01 п.л.).

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета

24.2.377.03 при ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет»

(протокол № 2 от «08» февраля 2023 г.)

Заказ №. Тираж 100 экз.

Форм. лист. 60×84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Отдел типографии и оперативной печати

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244