

На правах рукописи

Резников Александр Николаевич

**СИНТЕЗ НЕРАЦЕМИЧЕСКИХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
СУБСТРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ СН-КИСЛОТ
С НИТРОАЛКЕНАМИ, КАТАЛИЗИРУЕМЫХ КОМПЛЕКСАМИ
ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Самара – 2019

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

Научный консультант:

Климочкин Юрий Николаевич,
доктор химических наук, профессор,
зав. кафедрой «Органическая химия»
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
технический университет»

Официальные оппоненты:

Злотин Сергей Григорьевич
доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией тонкого органического
синтеза им. И.Н. Назарова ФГБУН «Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»

Боярский Вадим Павлович
доктор химических наук, доцент,
профессор кафедры физической органической
химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

Гаврилов Константин Николаевич
доктор химических наук, профессор,
зав. кафедрой химии ФГБОУ ВО «Рязанский
государственный университет им. С.А. Есенина»

Ведущая организация:

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

Защита состоится «17» декабря 2019 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 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 Д 212.217.05; 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 Д 212.217.05 <http://d21221705.samgtu.ru> Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. В современной органической химии широко востребованы соединения с несколькими функциональными группами как строительные блоки в синтезе более сложных молекул. Разнообразие путей трансформации таких субстратов открывает широкие перспективы для разработки синтетических подходов, основанных на one-pot и каскадных процессах, позволяющих осуществлять сборку целевых молекул за минимальное число стадий. Особую актуальность методологии, основанные на использовании полифункциональных субстратов, приобретают в стереоселективном синтезе структурно сложных молекул, в первую очередь биологически активных 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 асимметрических реакций образования связей С-С является в этом случае приоритетным, прежде всего, за счет весьма широкого круга реагентов и субстратов, каталитическая активация которых возможна в этих условиях, а также возможности получения нерацемических продуктов, которые могут быть вовлечены в реакции образования карбо- и гетероциклических соединений с несколькими хиральными центрами. Асимметрическое присоединение по Михаэлю как мощный инструмент образования новых связей С-С привлекает внимание различных исследовательских групп на протяжении последних 15 лет. Впервые возможность асимметрического присоединения по Михаэлю в присутствии комплексов металлов была показана в работах Г. Брюннера, Д. Барнса и М. Ватанабе. Широкое развитие методов органокатализа в асимметрическом присоединении по Михаэлю позволило вовлечь в данную реакцию новые реагенты и субстраты. Однако малая доступность органокатализаторов, которые в большинстве случаев представляют собой сложные структуры, наряду с высокой концентрацией, требуемой для достижения каталитического эффекта, являются существенными ограничениями к их использованию. Показательно, что, несмотря на бесспорные успехи, достигнутые в области органокатализа за последние годы, ни один органокаталитический процесс пока не внедрен в промышленности. По этой причине катализируемое комплексами металлов асимметрическое присоединение по Михаэлю сохраняет свое значение, в том числе в полном синтезе природных и физиологически активных соединений. Несмотря на большие успехи, достигнутые в асимметрическом присоединении по Михаэлю, катализируемом комплексами металлов, по-

иск эффективных катализаторов продолжает оставаться актуальным, поскольку не во всех случаях удается достичь высокой энантиоселективности реакции. Большой проблемой является также обеспечение диастереоселективности присоединения по Михаэлю, поскольку в большинстве продуктов реакции присутствуют два (или более) стереоцентра. Возможный потенциал использования в синтезе катализируемой комплексами металлов асимметрической реакции Михаэля далеко не исчерпан. Прежде всего, несмотря на большое разнообразие полученных структур, остается неясным круг возможных реагентов и субстратов, которые могут быть вовлечены в данную реакцию. Кроме того, наличие двух или нескольких стереоцентров в продуктах асимметрической реакции Михаэля определяет неоднозначность стереохимического результата дальнейших процессов циклизации, но, с другой стороны, создает перспективу реализации стереодивергентного синтеза, приводящего к разнообразию стереоизомеров синтезируемых таким путем соединений. Исследования были поддержаны Министерством образования и науки РФ в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России» (16.512.11.2011, 14.577.21.0137), а также госзаданий на НИР 2014/199 (1078), 4.1440.2014/К, Российским научным фондом (№ 18-13-00447), РФФИ (14-03-97080, 17-43-630304).

Цель и задачи научного исследования. Целью работы является разработка новых подходов к синтезу нерацемических производных γ -аминокислот, сульфонов, фосфонатов, а также полизамещенных карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов с хиральными вицинальными диаминами.

Для достижения цели работы решались следующие задачи:

- определение круга возможных реагентов и субстратов, которые могут быть использованы в асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексами переходных металлов;
- синтез хиральных азотсодержащих лигандов на основе вицинальных диаминов;
- синтез комплексов переходных металлов на основе полученных лигандов и оценка их каталитической активности в модельных реакциях;
- исследование реакций 1,3-дикарбонильных соединений, β -кетосульфонов, β -кетосульфоксидов, β -кетофосфонатов с нитроалкенами в присутствии полученных комплексов;
- разработка методов получения нерацемических производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) на основе асимметрической реакции Михаэля;

- разработка методов стереоселективного синтеза 2,4-дизамещенных пирролидин-3-илфосфоновых кислот, полизамещенных циклогексанов, 4-нитропиперидин-2-онов и тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе асимметрической реакции Михаэля.

Научная новизна. Установлено влияние природы металла и лигандного окружения на каталитические свойства комплексов переходных металлов в реакциях СН-кислот с нитроалкенами. Показано, что октаэдрические комплексы Ni(II) с хиральными вицинальными диаминами являются наиболее эффективными катализаторами реакций 1,3-дикарбонильных соединений, β -кетосульфонов, β -кетосульфоксидов и β -кетофосфонатов с нитроалкенами. В ряду комплексов Ni(II) наибольшая энантиоселективность реакции ($> 99\%$ *ee*) достигается с *N,N'*-дизамещенными производными циклогексан-1,2-диамина и дифенилэтан-1,2-диамина. Реакция с β -кетоэфирами приводит к образованию двух диастереомеров, в то время как в случае карбонильных производных с более объемистыми тетраэдрическими заместителями в α -положении в большинстве случаев наблюдается высокая диастереоселективность реакции. Разработаны методы синтеза нерацемических 3-замещенных производных ГАМК и 4-замещенных пирролидин-2-онов, обладающих нейротропной активностью. Получены новые адамантил- и тетразолсодержащие производные ГАМК, перспективные в качестве ноотропных препаратов. Предложена и реализована новая методология получения полифункциональных нерацемических сульфонов и фосфонатов с двумя стереоцентрами заданной конфигурации на основе асимметрической реакции Михаэля. Разработана методология стереоселективного синтеза полизамещенных карбо- и гетероциклических соединений с несколькими смежными асимметрическими центрами, основанная на их последовательном формировании в ходе процессов восстановительной циклизации и каскадных превращений нерацемических продуктов реакции Михаэля. Впервые осуществлен синтез пирролидин-3-илфосфоновых кислот с тремя стереоцентрами путем восстановительной циклизации нитрооксофосфонатов. Тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонаты, полизамещенные пиперидин-2-оны и циклогексаны в виде индивидуальных изомеров с пятью, четырьмя и шестью асимметрическими центрами соответственно получены в ходе каскадных реакций Анри/полуацетализации, *нитро*-реакции Манниха/лактамизации и присоединения по Михаэлю/альдольной конденсации. Формирование новых стереоцентров в ходе каскадных превращений происходит при стереоконтроле со стороны уже сформированных в ходе асимметрической реакции Михаэля, что демонстрирует высокий потенциал данной реакции как ключевой стадии в синтезе сложных органических молекул с несколькими асимметрическими центрами.

Практическая значимость. Разработаны методы синтеза фармацевтических субстанций нейротропных препаратов (*R*)-фенотропил, (*R*)-фенибут, (*R*)-баклофен, (*R*)-ролипрам и (*S*)-прегабалин. Преимуществом предлагаемого подхода является использование в качестве катализаторов недорогих и синтетически доступных комплексов Ni(II), универсальность метода, позволяющего получать эти препараты по одной схеме. Опытно-промышленные технологии энантиомерно чистых фармацевтических субстанций (*R*)-фенилпирацетама и (*R*)-фенибута реализованы АО «OlainFarm»; качество полученных субстанций соответствует требованиям ICH и европейской фармакопеи. Получено 7 патентов РФ.

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследований, выполненных лично автором или при его непосредственном участии. Автору принадлежат постановка задачи, планирование и проведение экспериментальных исследований, анализ полученных данных и обобщение результатов, подготовка публикаций и апробация материалов работы.

На защиту выносятся следующие положения.

- методы синтеза комплексов металлов с хиральными азотсодержащими лигандами - производными вицинальных диаминов;
- каталитические свойства полученных комплексов в реакциях 1,3-дикарбонильных соединений, β -кетосульфонов, β -кетосульфоксидов и β -кетофосфонатов с нитроалкенами;
- методы синтеза нерацемических 3-замещенных производных ГАМК и 4-замещенных пирролидин-2-онов на основе катализируемой комплексами металлов реакции Михаэля;
- стереоселективный синтез 2,4-дизамещенных пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе восстановительной циклизации (*2R,3S*)-3-арил-4-нитро-1-оксобутан-2-илфосфонатов;
- синтез полизамещенных циклогексанов на основе каскадных превращений (*2R,3S*)-2-ацетил-3-арил-4-нитробутаноатов.
- синтез 4-нитропиперидин-2-онов на основе каскадных превращений (*R*)-2-(2-нитро-1-арилэтил)малонатов;
- синтез тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе каскадных превращений (*2S,3R*)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-илфосфоната.

Достоверность полученных данных обеспечена применением комплекса современных методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для установления энантиомерного состава

ва полученных соединений использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной стационарной фазой.

Методология и методы диссертационного исследования. Методологическую основу диссертационной работы составили общенаучные методы исследования: использование современного научно-исследовательского оборудования для идентификации полученных соединений и стандартные методы органического синтеза.

Объекты исследования: хиральные азотсодержащие лиганды и комплексы металлов на их основе, нитроалкены, 1,3-дикарбонильные соединения, β -кетосульфоны, β -кетосульфоксиды, β -кетофосфонаты, нерацемические производные ГАМК, γ -нитроэфиры и γ -нитрокетоны, в том числе содержащие фосфорильные сульфинильные и сульфонильные заместители, продукты их восстановительной циклизации и каскадных превращений.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий и международные реферативные базы данных и системы цитирования, а также в 20 тезисах докладов Всероссийских и международных научных конференций, в том числе XXV и XXVI Международных Чугаевских конференций по координационной химии (Суздаль, 2011 г.; Казань, 2014 г.), XIX и XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011 г, Екатеринбург, 2016 г.), кластеров конференций по органической химии «ОргХим-2013» и «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург), II Российского конгресса по катализу «Роскатализ» (Самара, 2014 г.), XXI Международной конференции по химии фосфора (Казань, 2016 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексами металлов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 331 странице, содержит 19 таблиц и 37 рисунков. Список цитируемой литературы включает 455 источников. Нумерация соединений в автореферате идентична нумерации в диссертации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре рассмотрены пути активации карбонильных соединений в координационной сфере переходных металлов; обобщены данные по наиболее распространенным типам хиральных лигандов, используемых в металлокомплексном катализе реакции Михаэля; дан критический анализ основных достижений в области катализа асимметрического присоединения кар-

бонильных производных к электронодефицитным непредельным соединениям. Осмысление этих вопросов позволило сделать следующие выводы:

- Для достижения высокой энантиоселективности даже хорошо изученных процессов зачастую необходимо использование достаточно дорогих и синтетически труднодоступных лигандов. Этот недостаток не всегда может компенсироваться низкими загрузками катализаторов и для ряда перспективных процессов является серьезным ограничением к их промышленному применению.

- Катализаторы на основе комплексов меди и редкоземельных элементов до сих пор наиболее широко используются в асимметрическом присоединении по Михаэлю. Таким образом, поиск эффективных каталитических систем на основе других недорогих металлов, особенно нетоксичных и толерантных к окружающей среде (магний, кальций, железо) остается актуальной задачей.

- Синтетический потенциал асимметрической реакции Михаэля в настоящее время реализован далеко не полностью. Практически не исследованы возможности реализации этой реакции с участием фосфор- и серосодержащих СН-кислот – доноров Михаэля.

- Образование двух и более стереоцентров в ходе многих процессов, катализируемых комплексами металлов, требует поиска каталитических систем, обеспечивающих не только высокую энантиоселективность, но и диастереоселективность реакции Михаэля.

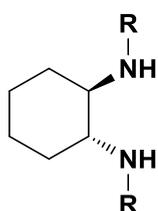
- Хиральные аддукты Михаэля, представляющие собой мультифункциональные соединения, открывают широкие возможности для синтеза карбо- и гетероциклических систем с последовательным формированием смежных стереоцентров заданной конфигурации. Эта задача может быть решена как в ходе постадийных процессов, так и каскадных превращений, катализируемых комплексами металлов.

Следовательно, актуальным является как поиск новых эффективных катализаторов асимметрической реакции Михаэля, обеспечивающих высокую энантио- и диастереоселективность известных превращений, так и расширение круга используемых реагентов и субстратов, что позволит разработать подходы к синтезу практически значимых карбо- и гетероциклических соединений с несколькими стереоцентрами.

1. Синтез хиральных азотсодержащих лигандов

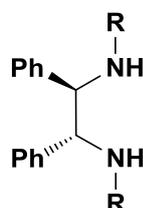
Среди многообразия существующих типов хиральных азотсодержащих лигандов вицинальные диамины занимают особое положение. Синтетическая доступность, хорошо изученные координационные свойства, оксидативная

устойчивость делают этот класс хиральных лигандов весьма привлекательным с точки зрения использования в металлокомплексном катализе. В рамках настоящей работы был синтезирован ряд производных (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамина (CHXN), (1*R*,2*R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамина (DPEN) и (1*S*,2*S*)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина. Выбор этих структур обусловлен ожидаемой конформационной жесткостью образуемых ими хелатов, что, в свою очередь, должно способствовать увеличению энантиоселективности реакций, катализируемых комплексами диаминов. Кроме того, был осуществлен синтез ранее описанных лигандов на основе доступных природных соединений: (*S*)-пролина и (1*S*,4*S*)-камфоры.

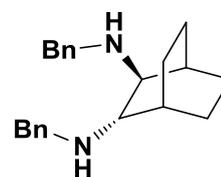


(*R,R*)-L1 - L8

R = Bn (**L1**), 2-FC₆H₄CH₂ (**L2**),
4-ClC₆H₄CH₂ (**L3**),
фуран-2-илCH₂ (**L4**),
тиофен-2-илCH₂ (**L5**),
тиофен-3-илCH₂ (**L6**),
1-AdCH₂ (**L7**), Ph (**L8**)

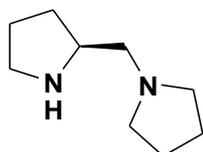


(*R,R*)-L9 - L14

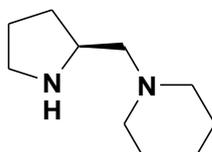


(*S,S*)-L15

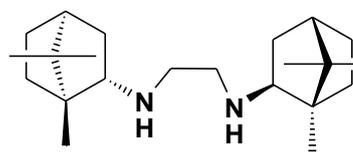
R = Bn (**L9**), 4-MeC₆H₄CH₂ (**L10**),
4-FC₆H₄CH₂ (**L11**), 4-ClC₆H₄CH₂ (**L12**),
4-BrC₆H₄CH₂ (**L13**), 4-IC₆H₄CH₂ (**L14**)



(*S*)-L16



(*S*)-L17

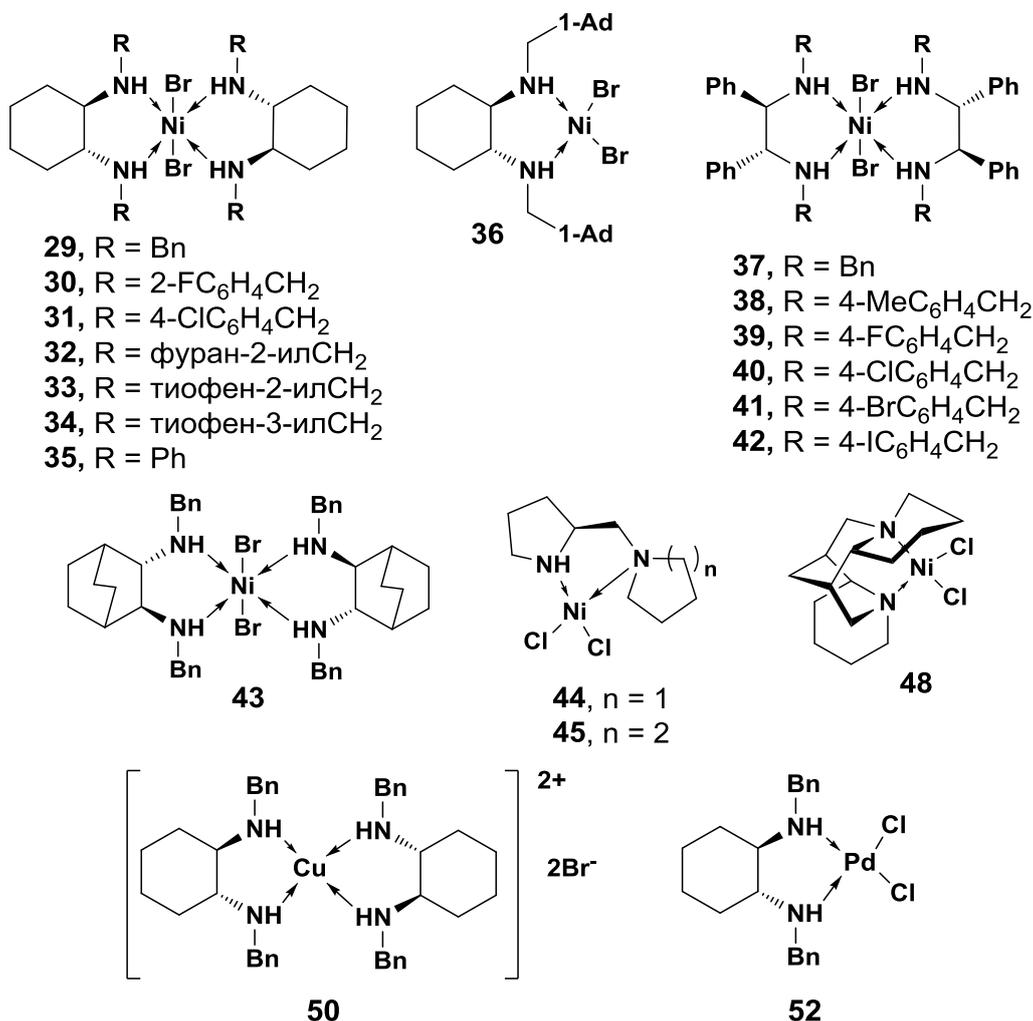


(1*S*,2*S*,4*S*)-L18

2. Синтез комплексов металлов

Синтез комплексов Ni(II) и Cu(II) осуществлен путем взаимодействия соответствующих галогенидов металлов с хиральными диаминами (для комплексов **29-45**, **50** - в ацетонитриле, для комплекса **48** - в этилацетате). Комплекс Pd(II) **52** был получен путем замещения лигандов в [PdCl₂(MeCN)₂] диамином **L1**. Полученные соединения были охарактеризованы методами ИК-спектроскопии, элементного анализа, РСА и поляриметрии. Интересно отметить, что взаимодействие NiBr₂ с лигандами **L1-L6**, **L8**, **L9-L15** приводит к образованию комплексов состава [NiBr₂L₂] (по данным элементного анализа), тогда как наличие объемистого адамантового фрагмента в лиганде **L7** способ-

ствует образованию комплекса **36** с одним диамином в координационной сфере даже при исходном соотношении NiBr₂/лиганд 1:2.



Данные РСА свидетельствуют о том, что комплексы с N,N'-дизамещенными производными CHXN и DPEN имеют октаэдрическую *транс*-конфигурацию. Заместители при атомах азота в хелате имеют псевдоэкваториальную ориентацию (рисунки 1 и 2).

3. Доноры и акцепторы Михаэля: выбор объектов исследования

Проведен поиск геометрии переходных состояний и энергетического профиля реакции присоединения по Михаэлю 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам в присутствии диаминных комплексов никеля¹. В качестве модельных соединений были выбраны ацетилацетон в качестве донора Михаэля,

¹ Автор выражает признательность доценту, канд. хим. наук В.А. Ширяеву за проведение квантово-химических расчетов.

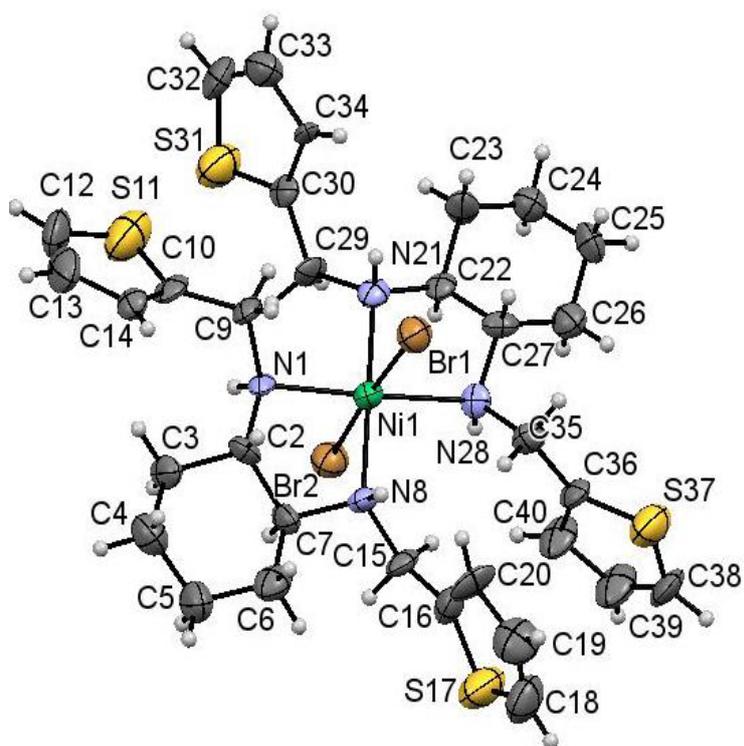


Рисунок 1. ORTEP-диаграмма комплекса **33**

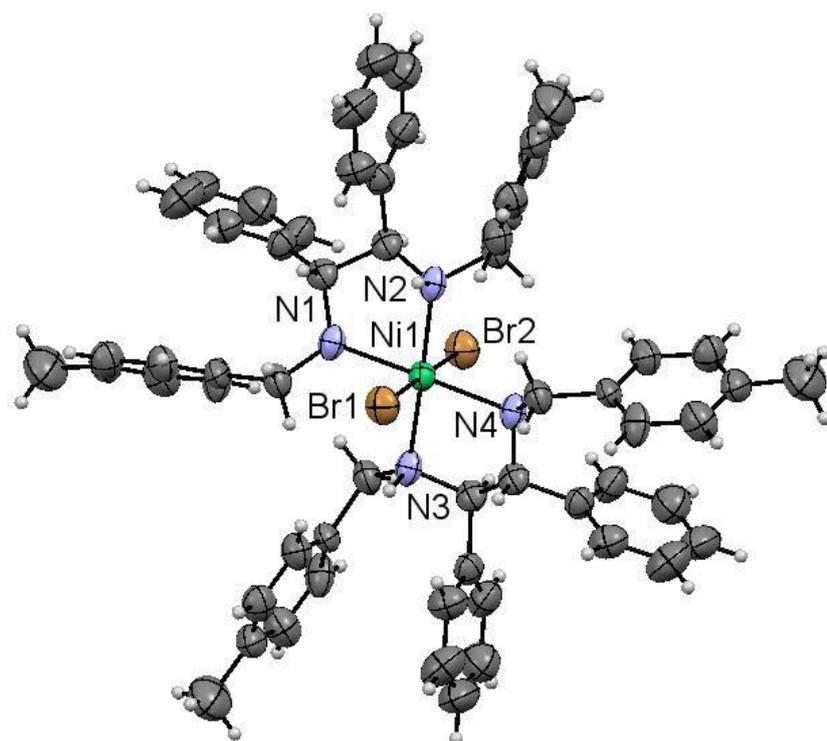
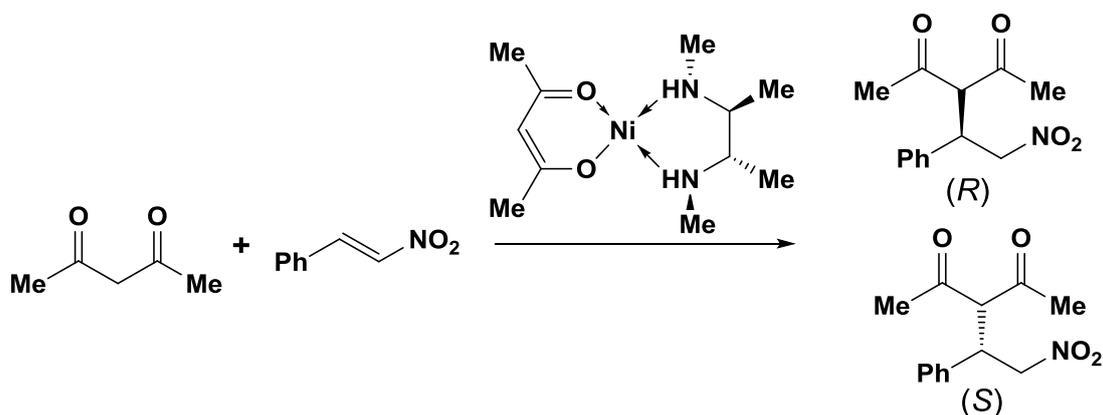
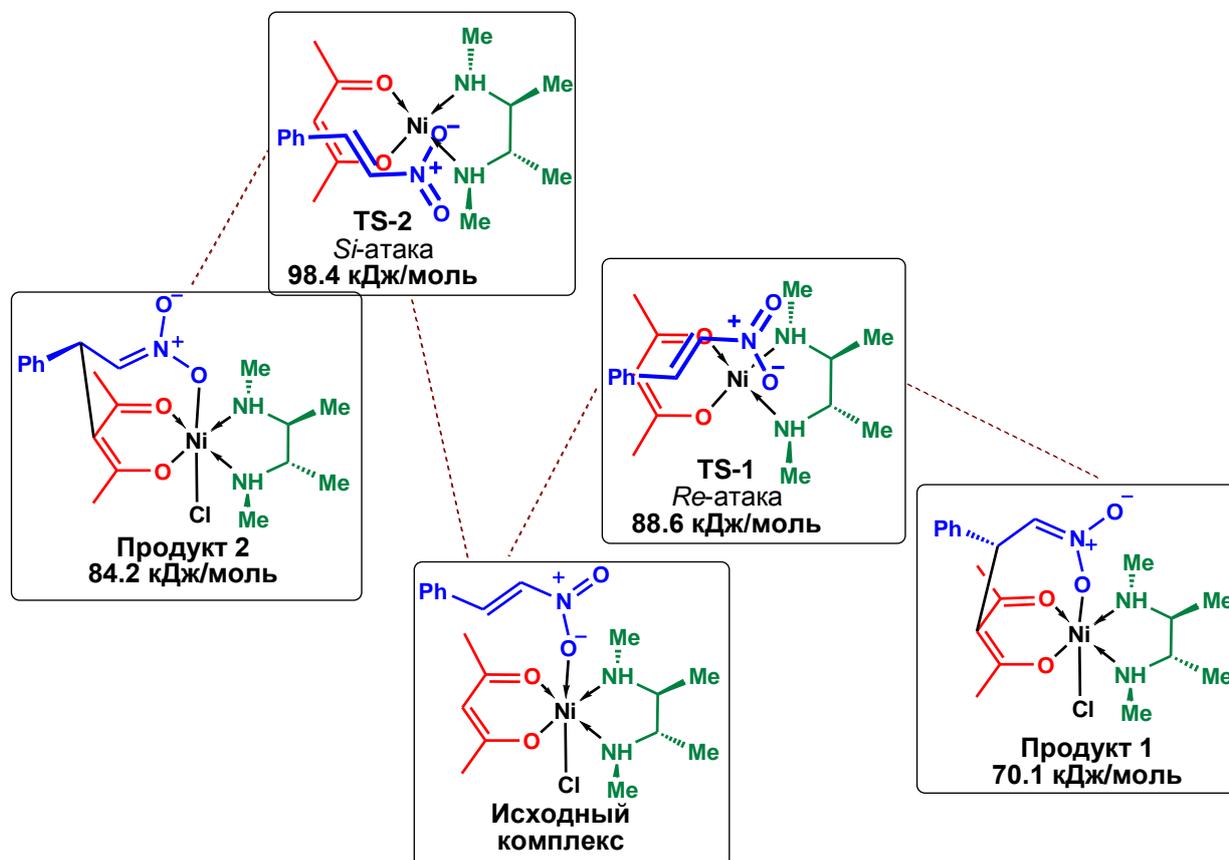


Рисунок 2. ORTEP-диаграмма комплекса **38**

ω -нитростирол в качестве акцептора Михаэля и (2*S*,3*S*)-*N,N'*-диметил-2,3-диаминобутан в качестве хирального лиганда для конструирования комплекса.



Расчеты проводились в программе Gaussian G09(a). Для оптимизации геометрии и расчета энергии молекулы использовались базисы: LanL2DZ, 6-31+G(d) и 6-311++G(d,p)(H,C,N,O,Cl)/ORP(Ni). Для первых двух базисов использовался метод HF, для последнего DFT/B3LYP с учетом сольватации толуолом в модели IEFPCM. Расчеты на модельном комплексе показали, что для обоих вариантов протекания реакции исходная координация молекулы ω-нитростирола является одинаковой, при этом один из атомов кислорода нитрогруппы координируется с атомом никеля, в то время как другой образует слабую водородную связь с атомом водорода аминогруппы. Энергия активации, соответствующая нуклеофильной атаке ацетилацетонатным лигандом *Si*- и *Re*-сторон ω-нитростирола составляет 98,4 и 88,6 кДж/моль соответственно.

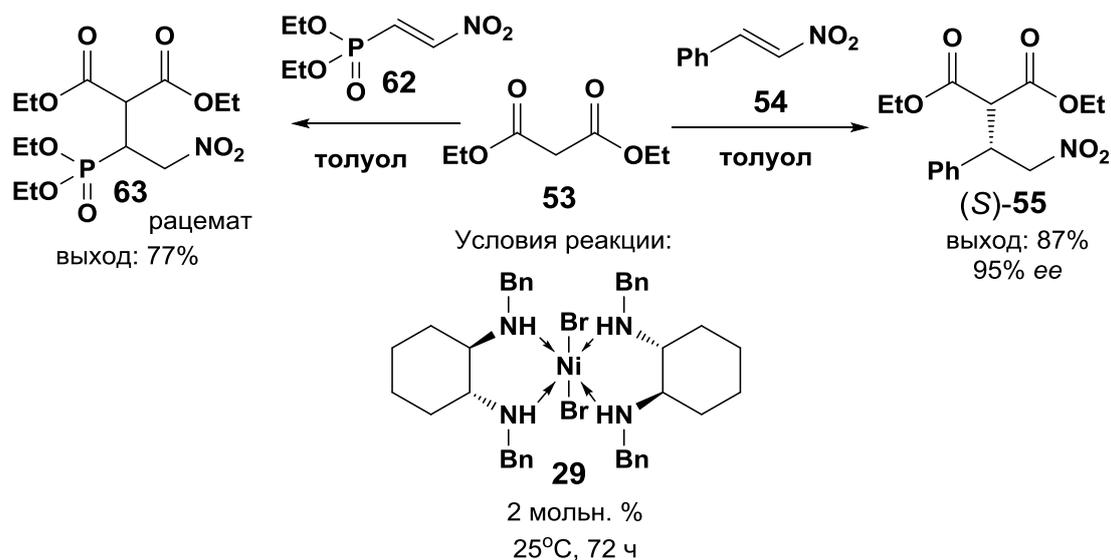


Аналогичные расчеты, проведенные для реакции ацетилацетона с коричневым альдегидом показали, что энергия активации при нуклеофильной атаке ацетилацетонатным лигандом с *Re*-стороны коричневого альдегида составляет 99.9 кДж/моль, а при атаке с *Si*-стороны - 100.1 кДж/моль. Таким образом, для реакции ацетилацетона с коричневым альдегидом энергия активации оказалась заметно выше по сравнению с реакцией ацетилацетона с ω -нитростиролом. При этом для коричневого альдегида следует ожидать низкой энантиоселективности реакции в связи с очень незначительной разницей в энергиях переходных состояний при *Re*- и *Si*-атаках. Низкую степень стереодифференциации можно объяснить тем, что наличие у коричневого альдегида только одного донорного атома, кислорода карбонильной группы, исключает возможность образования водородной связи с аминогруппой хирального лиганда. Для ω -нитростирола образование водородной связи при ориентации *Re*-стороной было подтверждено соответствующими расчетами. В случае ориентации *Si*-стороной образование водородной связи оказывается невозможным, поскольку псевдоаксиально расположенный водород аминогруппы пространственно удален от кислорода аминогруппы.

Можно сделать вывод, что 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.

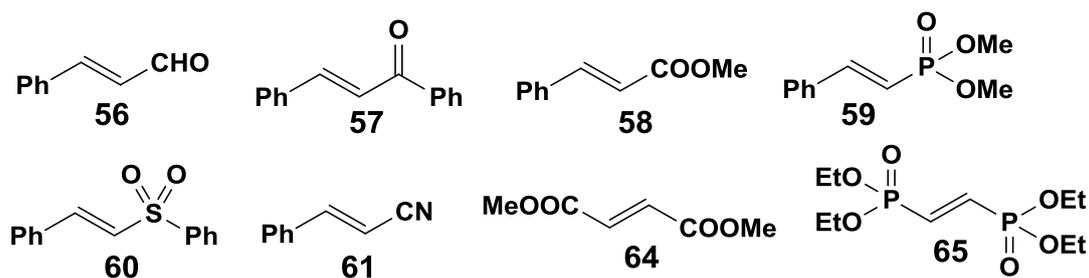
С целью определения возможного круга реагентов и субстратов, при участии которых может быть реализована асимметрическая реакция Михаэля, катализируемая комплексами металлов с диаминами, нами проведено исследование взаимодействия различных доноров и акцепторов Михаэля в присутствии комплекса **29**. В качестве доноров Михаэля в каталитической реакции нами были изучены карбонильные соединения, легко образующие еноляты, со значениями pK_a в диапазоне 11-20 и содержащие гетероатом или функциональную группу, которая потенциально может служить вторым центром координации.

Среди изученных акцепторов Михаэля только нитропроизводные **54** и **62** вступали в реакцию с диэтилмалонатом в условиях эксперимента.



Взаимодействие диэтилмалоната с фосфонатом **62** протекает с высоким выходом, но приводит к рацемическому продукту.

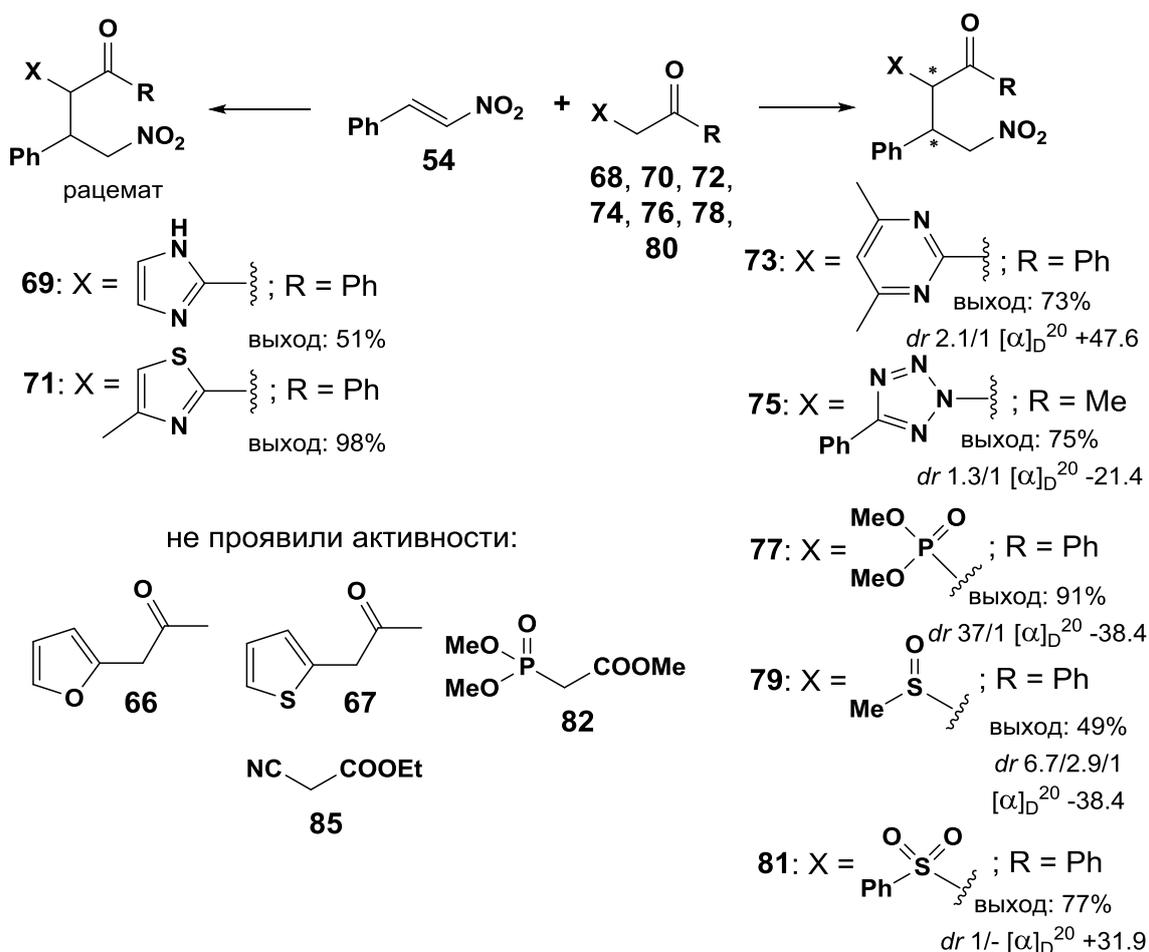
Следующие изученные акцепторы Михаэля не проявили активности в данных условиях:



Пассивность коричного альдегида **56** согласуется с полученными нами данными квантово-химических расчетов. Отсутствие реакционной способности у халкона **57** ($E^2 = -19.39$), этилциннамата **58** ($E = -24.52$), циннамонитрила **61** ($E = -24.60$), диметилфумарата **64** ($E = -17.79$) и стирилсульфона **60** ($E = -24.69$) может объясняться также их более низкой электрофильностью по сравнению с ω -нитростиролом **54** ($E = -13.85$).

В ряду доноров Михаэля в реакцию с ω -нитростиролом вступали кетоны, содержащие имидазолильный, тиазолильный, пиримидинильный, тетразолильный, фосфорильный, сульфинильный и сульфонильный заместители в α -положении к карбонильной группе.

² Параметр электрофильности Майера



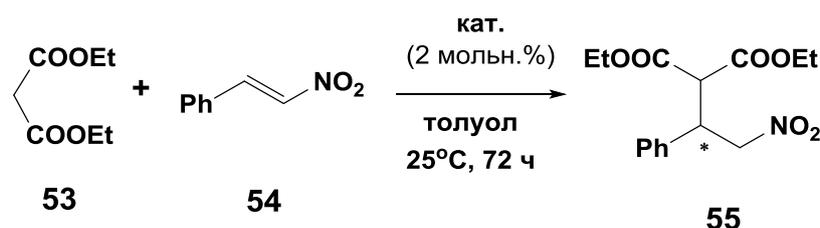
4. Исследование реакции Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений и нитроалкенов

Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам имеет большое практическое значение, поскольку может рассматриваться в качестве ключевой стадии синтеза нерацемических 3-замещенных γ -аминокислот и 4-замещенных пирролидин-2-онов. Среди этих производных были найдены соединения с высокой нейротропной активностью, многие из которых в настоящее время находят широкое применение в клинической практике.

На первом этапе мы провели исследование каталитической активности полученных комплексов в модельной реакции диэтилмалоната с ω -нитростиролом. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Большинство изученных комплексов Ni(II) проявило высокую активность в модельной реакции. Исключение составляли комплексы с лигандом **L7**, содержащим объемистые 1-адамантилметильные заместители, а также комплексы с лигандами на основе (*S*)-пролина (**L16**, **L17**) и (1*S*,4*S*)-камфоры **L18** (таблица 1, строки 7, 17, 19, 21). Повысить активность этих комплексов удалось путем

Таблица 1. Асимметрическое присоединение диэтилмалоната к ω -нитrostиpолу в присутствии комплексов Ni(II), Cu(II) и Pd(II)



№ п/п	Катализатор	Сокатализатор	Конверсия, ^a %	Выход, ^б %	ee, ^в %
1	[NiBr ₂ L ₁₂] (29)	-	>99	87	95 (<i>S</i>)
2	[NiBr ₂ L ₂₂] (30)	-	>99	85	94 (<i>S</i>)
3	[NiBr ₂ L ₃₂] (31)	-	>99	87	97 (<i>S</i>)
4	[NiBr ₂ L ₄₂] (32)	-	>99	86	93 (<i>S</i>)
5	[NiBr ₂ L ₅₂] (33)	-	>99	86	93 (<i>S</i>)
6	[NiBr ₂ L ₆₂] (34)	-	>99	80	92 (<i>S</i>)
7	[NiBr ₂ L ₇] (36)	-	50	32	10 (<i>S</i>)
8	[NiBr ₂ L ₇] (36)	Et ₃ N ^г	>99	81	42 (<i>S</i>)
9	[NiBr ₂ L ₈₂] (35)	-	>99	78	74 (<i>S</i>)
10	[NiBr ₂ L ₉₂] (37)	-	>99	87	95 (<i>S</i>)
11	[NiBr ₂ L ₁₀₂] (38)	-	>99	85	95 (<i>S</i>)
12	[NiBr ₂ L ₁₁₂] (39)	-	>99	83	96 (<i>S</i>)
13	[NiBr ₂ L ₁₂₂] (40)	-	>99	89	96 (<i>S</i>)
14	[NiBr ₂ L ₁₃₂] (41)	-	>99	86	95 (<i>S</i>)
15	[NiBr ₂ L ₁₄₂] (42)	-	>99	87	94 (<i>S</i>)
16	[NiBr ₂ L ₁₅₂] (43)	-	>99	85	93 (<i>R</i>)
17	[NiCl ₂ L ₁₆] (44)	-	<5	0	-
18	[NiCl ₂ L ₁₆] (44)	Et ₃ N ^г	>99	90	65 (<i>S</i>)
19	[NiCl ₂ L ₁₇] (45)	-	<5	0	-
20	[NiCl ₂ L ₁₇] (45)	Et ₃ N ^г	>99	87	65 (<i>S</i>)
21	[NiBr ₂ L ₁₈] (46)	-	<5	0	-
22	[NiBr ₂ L ₁₈] (46)	Et ₃ N ^г	>99	88	30 (<i>S</i>)
23	[CuL ₁₂]Br ₂ (50) ^д	-	16.8	5	34 (<i>S</i>)
24	[PdCl ₂ L ₁] (52)	-	<5	0	-

Примечания: ^a по диэтилмалонату (по ЯМР ¹H); ^б после флэш-хроматографии; ^в определен методом ВЭЖХ; ^г мольное соотношение комплекс / триэтиламин 1:1; ^д 75°C, 16 ч.

добавления сокатализатора – триэтиламина (строки 8, 18, 20, 22). Однако и в этом случае реакция протекала с низкой или умеренной энантиоселективностью. Комплексы Ni(II) **29-34** и **37-42**, содержащие в координационной сфере N,N'-дибензилированные производные (1*R*,2*R*)-CHXN и (1*R*,2*R*)-DPEN, приводили к образованию (*S*)-продукта³ с высокими выходами (80-89%) и энантио-

³ Абсолютная конфигурация соединения **55** определена на основе литературных данных.

мерными избытками (92-97% *ee*). Наличие заместителей в бензильном фрагменте лиганда не оказывало существенного влияния на скорость и энантиоселективность реакции. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании комплекса **31** с лигандом **L3**, содержащим *n*-хлорбензильные заместители при атомах азота (таблица 1, строка 3). Некоторое снижение энантиоселективности реакции наблюдалось при использовании комплекса **35** с (*R,R*)-*N,N'*-дифенилциклогексан-1,2-диамином (строка 9). Из этого можно заключить, что стерические параметры заместителей при атомах азота в лигандах оказывают существенное влияние на энантиоселективность реакции. Катализ реакции комплексом **43** с (*S,S*)-*N,N'*-дибензилбицикло[2.2.2]октан-2,3-диамином приводит к (*R*)-изомеру **55**.

Комплекс Cu(II) **51** оказался малоактивным в катализе реакции диэтилмалоната с ω -нитростиролом (строка 23). Продукт (*S*)-**55** был выделен с очень низким выходом лишь при проведении реакции при 75°C. Комплекс Pd(II) **52** не проявил каталитической активности в условиях эксперимента (строка 24).

Комплексы Co(II), Mn(II) и Fe(II) с вицинальными диаминами оказались неустойчивыми и выделить их не удалось. Поэтому была изучена возможность проведения реакции в присутствии катализаторов на основе этих металлов, а также Ni(II), полученных *in situ* из соответствующих солей и лигандов в метаноле. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Асимметрическое присоединение диэтилмалоната к ω -нитростиролу в присутствии комплексов, полученных *in situ* ^a

№ п/п	Соль металла	Соотношение соль металла/L1	Время реакции, ч	Конверсия, ^б %	Выход, ^в %	<i>ee</i> , ^г %
1	NiBr ₂	1:1	108	41	22	90 (<i>S</i>)
2	NiBr ₂	1:2	18	>99	84	92 (<i>S</i>)
3	NiCl ₂ ·6H ₂ O	1:1	108	39	19	87 (<i>S</i>)
4	NiCl ₂ ·6H ₂ O	1:2	60	>99	85	93 (<i>S</i>)
5	CoCl ₂ ·6H ₂ O	1:1	108	0	-	-
6	CoCl ₂ ·6H ₂ O	1:2	108	32	15	86 (<i>S</i>)
7	CoCl ₂ ·6H ₂ O	1:3	108	35	16	81 (<i>S</i>)
9	MnCl ₂ ·4H ₂ O	1:3	16	>99	87	66 (<i>S</i>)
10	FeSO ₄ ·5H ₂ O	1:3	168	74	50	0

Примечания: ^a катализатор 0.2 мольн.% (50 мкл раствора в метаноле с концентрацией 0.1 моль/л в пересчете на ионы металла), толуол, 25°C; ^б по ω -нитростиролу; ^в после флэш-хроматографии; ^г определен методом ВЭЖХ.

Наибольшую активность в исследуемой реакции проявили каталитические системы на основе Ni(II) (таблица 2, строки 2 и 4), причем соотношение

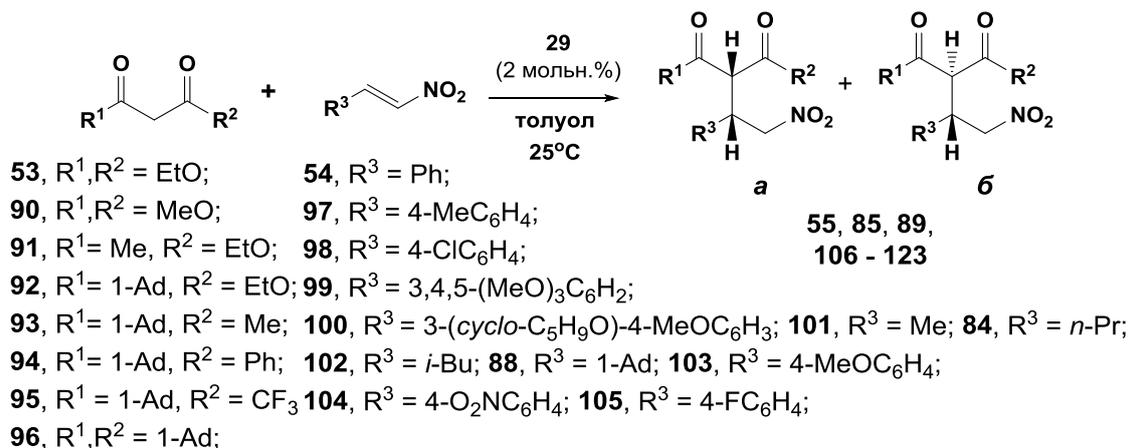
катализатор / субстрат может быть снижено до 0.2 мольн.% без существенной потери энантиоселективности реакции. Соотношение металл / лиганд оказывает существенное влияние на каталитические свойства. Катализаторы на основе Ni(II) с соотношением Ni(II) / **L1** 1 : 1, оказались намного менее активными, чем аналогичные системы с соотношением Ni(II) / **L1** 1 : 2 (сравн. строки 1 и 2, 3 и 4). Энантиоселективность реакции практически одинаковая при использовании катализаторов на основе безводного NiBr₂ и NiCl₂·6H₂O. Это обстоятельство дает возможность использовать более доступный и дешевый гексагидрат для получения каталитических систем. Использование каталитической системы MnCl₂·4H₂O / **L1** приводит к высокому выходу продукта, однако энантиомерный избыток (*S*)-изомера в этом случае невысок (строка 9). Значительно менее активными оказались катализаторы на основе Co(II) и Fe(II), причем в последнем случае наблюдалось образование рацемического продукта (строка 10). Интересно отметить, что активность комплексов Co(II), полученных *in situ*, также определяется соотношением металл / лиганд (строки 5, 6 и 7). Наилучшие результаты достигаются при соотношении Co(II) / **L11** : 2.

Поскольку наиболее высокую активность и энантиоселективность проявили координационные соединения Ni(II), дальнейшие исследования были сосредоточены именно на них. Данные по асимметрическому присоединению малонатов, β-кетоефиров и 1.3-дикетонов к нитроалкенам в присутствии комплекса **29** обобщены в таблице 3.

Реакция малонатов **53** и **90** с замещенными нитростиролами **97-100** приводит к соответствующим продуктам (*S*)-конфигурации с высокими энантиомерными избытками (таблица 3, строки 1-6). Снижение электрофильности нитроалкенов вызывает закономерное уменьшение скорости реакции. Для достижения приемлемой скорости реакции с 1-нитропентеном-1 и 4-метил-1-нитропентеном-1 потребовалось проведение реакции при повышенной температуре (50°C) без растворителя. Энантиоселективность реакции возрастает с увеличением длины и разветвленности заместителей в нитроалкенах (строки 7-10). В случае реакции со стерически нагруженным 1-(адамantan-1-ил)-2-нитроэтиленом **88** энантиомерный избыток составляет 92% (строка 10).

Взаимодействие β-кетоефиров **91**, **92** с нитроалкенами приводит к смеси диастереомеров **113-117a** и **б**. Однако перекристаллизацией соответствующих аддуктов Михаэля удалось выделить индивидуальные диастереомеры **113-117a**. Абсолютная конфигурация соединений **106-110**, **112**, **113a-115a** определена на основе литературных данных. Для других соединений, представленных в таблице 3, она предполагается по аналогии.

Таблица 3. Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам

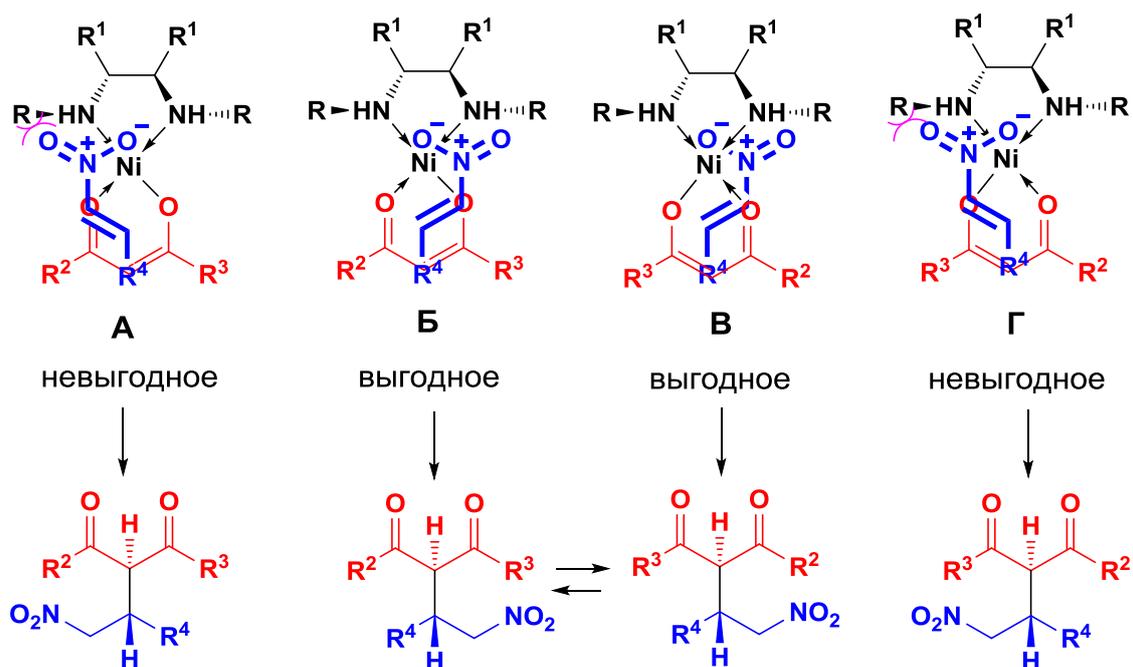


№ П/П	Соединение	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Конверсия, ^а %	<i>dr</i> ^а	<i>ee</i> , ^б %	Выход, ^в %	<i>dr</i> ^{а,г}	<i>ee</i> , ^{б,г} %
1	55	EtO	EtO	Ph	4	>99	-	95	87	-	95
2	106	EtO	EtO	4-MeC ₆ H ₄	7	>99	-	95	80	-	95
3	107	MeO	MeO	4-ClC ₆ H ₄	8	>99	-	95	81 ^д	-	95
4	108	EtO	EtO	4-ClC ₆ H ₄	8	>99	-	95	80	-	95
5	109	MeO	MeO	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₄	36	95	-	95	76	-	95
6	110	EtO	EtO	3-(<i>cyclo</i> -C ₅ H ₉ O)-4-MeOC ₆ H ₄	48	>99	-	96	90	-	>99
7	111	EtO	EtO	Me ^е	48	>99	-	80	96 ^ж	-	80
8	85	EtO	EtO	<i>n</i> -Pr ^е	72	>99	-	87	87 ^ж	-	87
9	112	EtO	EtO	<i>i</i> -Bu ^е	48	>99	-	90	82 ^ж	-	90
10	89	EtO	EtO	1-Ad ^з	72	>99	-	92	87	-	92
11	113	Me	EtO	Ph	24	93	1/1	93	35 ^д	1/- (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)	>99
12	114	Me	EtO	4-ClC ₆ H ₄	24	90	1/1	93	29 ^д	24/1	>99
13	115	Me	EtO	4-MeOC ₆ H ₄	24	90	1/1	93	41 ^д	13/1	>99
14	116	Me	EtO	4-O ₂ NC ₆ H ₄	24	90	1/1	93	35 ^д	1/-	>99
15	117	1-Ad	EtO	Ph	24	>99	1.5/1	94	75	1/-	>99
16	118	1-Ad	Me	Ph	24	94	26/1	95	31 ^д	1/-	>99
17	119	1-Ad	Me	4-FC ₆ H ₄	24	85	1/-	HO ^н	15 ^д	1/-	HO ^н
18	120	1-Ad	Me	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₄	24	70	1/-	HO ^н	16 ^д	1/-	HO ^н
19	121	1-Ad	Ph	Ph	48	85	1/1.3	HO ^н	33	-/1	HO ^н
20	122	1-Ad	CF ₃	Ph	48	0	-	-	0	-	-
21	123	1-Ad	1-Ad	Ph	48	0	-	-	0	-	-

Примечания: ^а по ЯМР ¹H; ^б по ВЭЖХ; ^в после флэш-хроматографии; ^г *dr* и *ee* после очистки; ^д после перекристаллизации; ^е **29** 1 мольн.%, без растворителя, 50°C; ^ж после дистилляции в вакууме; ^з **29** 5 мольн.%, без растворителя, 50°C; ^н *ee* не определены.

Исследование зависимости содержания диастереомеров и конверсии от времени для реакции ацетоуксусного эфира **91** с ω -нитростиролом в CDCl_3 , выполненное методом ЯМР ^1H , показывает, что соотношение диастереомеров **113a** и **113б** остается примерно одинаковым как в начале, так и при большой глубине протекания реакции. В то же время, контрольный эксперимент с индивидуальным диастереомером **113a** показал, что в течение времени эксперимента (8.5 ч) образования эпимера **113б** в заметных количествах не происходит. Можно сделать вывод, что реакция β -кетозэфиров с нитроалкенами не диастереоселективна и образование изомеров **113a** и **113б** является непосредственным ее результатом, а не обусловлено частичной эпимеризацией продукта реакции в растворе.

Исходя из вышесказанного, с учетом проведенных нами квантово-химических расчетов переходных состояний, стереохимическая модель для β -кетозэфиров и несимметричных 1,3-дикетонов может быть представлена следующим образом:



Переходные состояния **A** и **Г** оказываются энергетически менее выгодными из-за стерических препятствий, создаваемых заместителями при атомах азота, а также из-за невозможности образования водородной связи между кислородом нитрогруппы и водородом аминогруппы. Переходные состояния **Б** и **В** оказываются близкими по энергиям даже в случае неравноценных заместителей R^2 и R^3 при карбонильных группах вследствие их пространственной удаленности от стереогенных центров.

Асимметрическое присоединение адамантилсодержащих 1,3-дикетонов **93**, **94** к нитроалкенам приводит к хорошим выходам соответствующих продуктов. В случае реакции 1-(адамантан-1-ил)бутан-1,3-диона с ω -нитростиролом после перекристаллизации получен индивидуальный диастереомер **118** с $>99\%$ *ee* (строка 16). В то же время, реакция с участием дикетона **96** с двумя адамантильными заместителями не проходит, вероятно, вследствие действия стерических факторов (строка 21).

5. Асимметрическое присоединение β -кетосульфонов и β -кетосульфоксидов к нитроалкенам

С учетом высокой СН-кислотности β -кетосульфоксидов и β -кетосульфонов (pK_a 9.8-10.5), образование циклических енолятов Ni с их участием за счет координации через атом кислорода сульфинильной или сульфонильной групп представляется весьма вероятным. Это позволило рассматривать данные соединения как перспективные кандидаты в Ni(II)-катализируемой реакции с нитроалкенами. Катализ реакции 1-фенил-2-(фенилсульфонил)этан-1-она **129a** с ω -нитростиролом **54** в ТГФ октаэдрическими комплексами Ni(II) **29**, **32**, **33**, **37**, **39**, **41**, **42**, **43** приводил к образованию смеси диастереомеров (2*R*,3*S*)-**133a** и (2*S*,3*S*)-**133b** с *dr* 2/1 - 1.4/1 и 70... $>99\%$ *ee*. Оптимизация условий реакции показала, что в среде толуола образуется индивидуальный (2*R*,3*S*)-изомер.

Результаты исследования реакции различных β -кетосульфонов с нитроалкенами в оптимизированных условиях в присутствии комплекса **29** представлены в таблице 4.

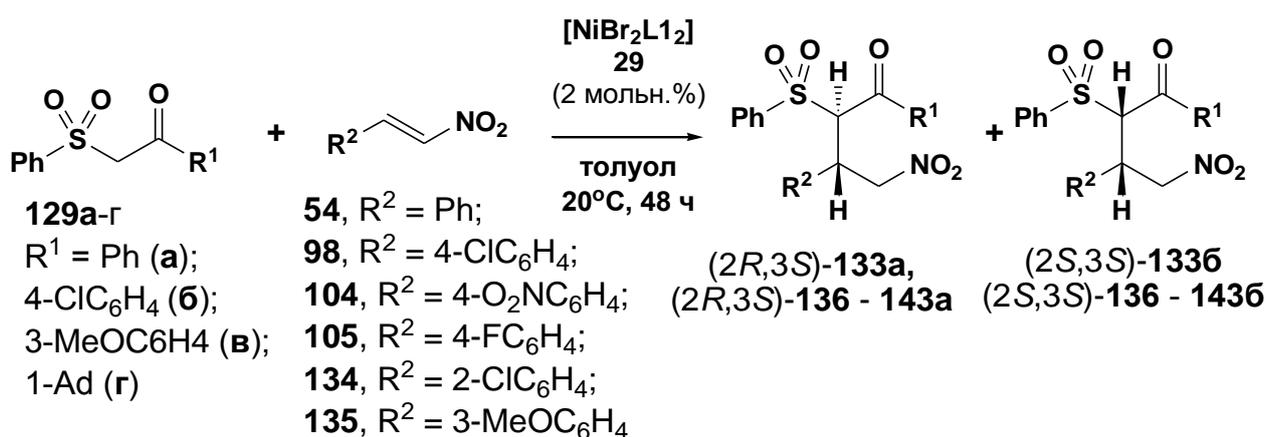


Таблица 4. Асимметрическое присоединение β -кетосульфонов **129а-г** к нитроалкенам в присутствии комплекса **29**.

№ п/п	R ¹	R ²	Соединение	Конверсия, % ^а (Выход, %) ^б	<i>dr</i> ^в (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	<i>ee</i> ^в , % для а/для б	<i>dr</i> ^г (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	<i>ee</i> ^г , % для а/для б
1	Ph	Ph	133а/133б	98 (77)	1/-	94/-	1/-	>99/-
2	4-ClC ₆ H ₄	Ph	136а/136б	90 (72)	1/-	92/-	1/-	>99/-
3	3-MeOC ₆ H ₄	Ph	137а/137б	80 (46)	1.9/1	88/82	1/29	-/>99
4	1-Ad	Ph	138а/138б	87 (67)	1/-	93/-	1/-	>99/-
5	Ph	4-FC ₆ H ₄	139а/139б	88 (74)	1/-	96/-	1/-	>99/-
6	Ph	4-ClC ₆ H ₄	140а/140б	93 (71)	1/-	>99/>99	1/-	>99/>99
7	Ph	2-ClC ₆ H ₄	141а/141б	98 (93)	2.8/1	92/93	2.8/1	92/93
8	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	142а/142б	95 (65)	1/-	76/-	1/-	>99/-
9	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	143а/143б	93 (52)	1/1.13	78/89	1/2	>99/>99

Примечания: ^а по β -кетосульфону (по ЯМР ¹H); ^б препаративный выход; ^в *dr* (по ЯМР ¹H) и *ee* (по ВЭЖХ) для реакционных смесей; ^г *dr* и *ee* после перекристаллизации (строки 1-6, 8, 9) или флэш-хроматографии (строка 7).

Диапазон значений *dr* для (2*R*,3*S*)/(2*S*,3*S*)-изомеров составляет от 1/- до 1/1.13. Образование смеси диастереомеров наблюдается в случае, когда в *орто*- или *мета*-положении арильных групп в исходных сульфонах или нитроалкенах присутствуют заместители.

Кристаллы, пригодные для РСА, были получены для соединения **138а** (индивидуального диастереомера). Это позволило определить его аб-

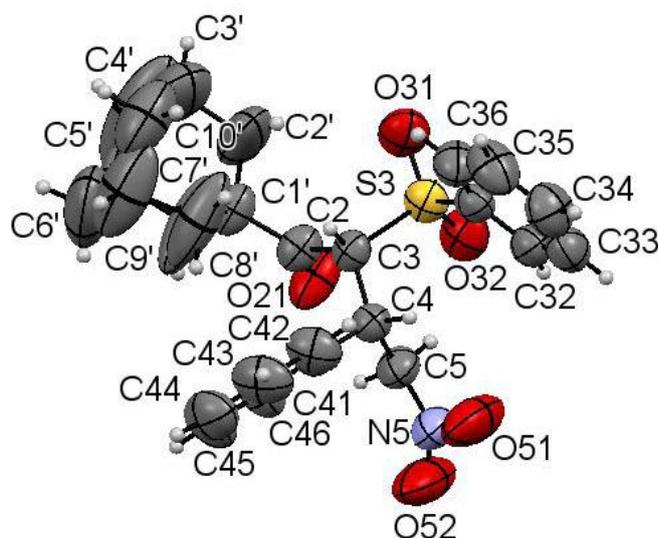


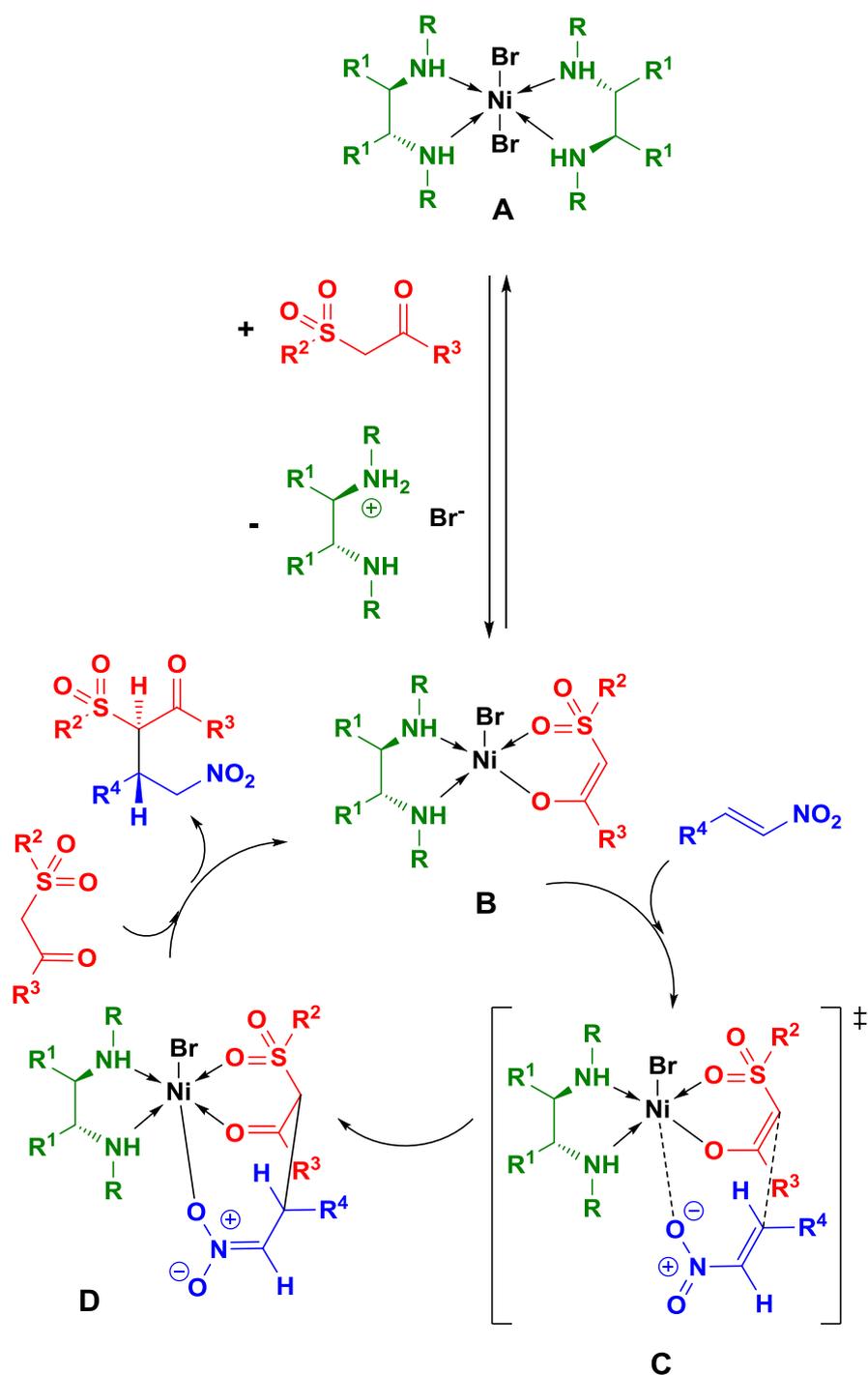
Рисунок 3. ORTEP-диаграмма (2*R*,3*S*)-1-(адамантан-1-ил)-4-нитро-3-фенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1-она **138а**

солютную (*2R,3S*)-конфигурацию, а также определить абсолютную конфигурацию для других полученных соединений. Молекулярная структура соединения **138a** показана на рисунке 3.

Относительные конфигурации других аддуктов Михаэля **133**, **136-143** определены путем сравнения их спектров ЯМР со спектральными данными для соединения **138a**. Для (*2R,3S*)-изомеров значение $^3J_{\text{HH}}$ для протонов при 2-С составляет около 5 Гц, в то время как для (*2S,3S*)-изомеров это значение составляет около 11 Гц.

Исследование методом ЯМР ^1H изменения *dr* во времени для модельной реакции 1-фенил-2-(фенилсульфонил)этан-1-она **129a** с ω -нитростиролом **54** в CDCl_3 в присутствии комплекса **29** показало, что в течение первых 12 ч преимущественно образовывался один диастереомер (*2R,3S*)-**133a** (*dr* **133a/133b** > 14/1). За это время конверсия (по сульфону **129a**) достигла 71%. Только после этого времени наблюдалось образование существенного количества второго диастереомера (*2S,3S*)-**133b**. Так, через 24 ч *dr* (**133a/133b**) достигло 6.3/1, а конверсия составила 82%. Через 50 ч *dr* составляло 3/1, а реакция практически завершилась. Рост содержания изомера (*2S,3S*)-**133b** сопоставим с данными, полученными в контрольном эксперименте по эимеризации (*2R,3S*)-**133a** в CDCl_3 . Таким образом, в отличие от рассмотренной выше реакции с ацетоуксусным эфиром, *взаимодействие β -кетосульфона 129a с ω -нитростиролом протекает диастереоселективно.*

Обсуждавшиеся выше аспекты механизма каталитической реакции с участием 1,3-дикарбонильных соединений, вероятно, могут быть распространены и на аналогичные превращения β -кетосульфонов. β -Кетосульфен координируется с комплексом Ni(II) с образованием циклического енолята **B**. Образование хелата реализуется за счет координации кислородов карбонильной и сульфонильной групп к центральному атому. Нитроалкен также активируется путем координации с никелем в апикальном положении октаэдрического комплекса. После того как осуществляется сопряженное присоединение енолята к нитроалкену через переходное состояние **C**, комплекс **B** регенерируется за счет депротонирования и последующей координации новой молекулы β -кетосульфона к атому Ni. При этом элиминирует продукт реакции.

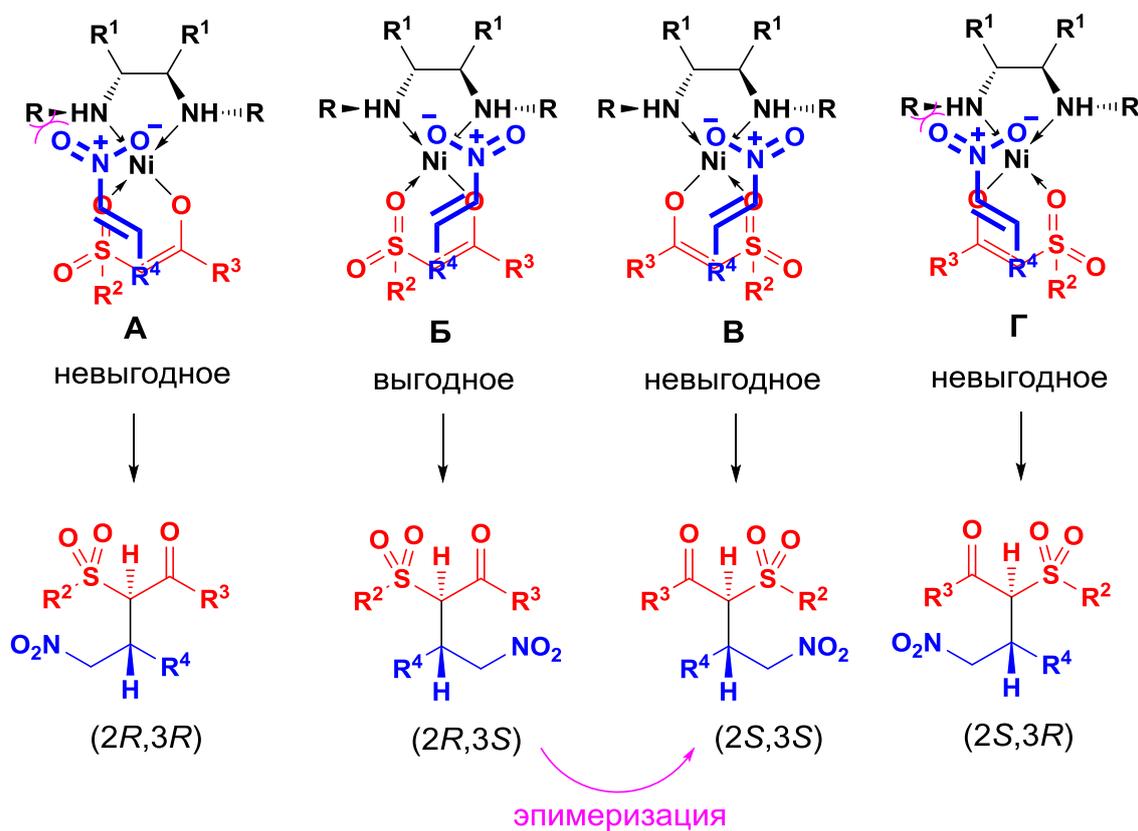


Энантиоселективность реакции по атому углерода, находящемуся в β -положении к нитрогруппе хорошо объясняется из разности в энергиях переходных состояний для *Re*- и *Si*-атаки нитроалкена соответствующим енолятом. Наблюдаемая нами диастереоселективность в реакции Михаэля с участием β -кетосульфонов может быть обусловлена различием в геометрии циклических енолятов, образующихся из 1,3-дикарбонильных соединений с одной стороны и β -кетосульфонов с другой. Хелаты, образованные 1,3-дикарбонильными соединениями имеют плоское строение. Тетраэдрическая конфигурация сульфониль-

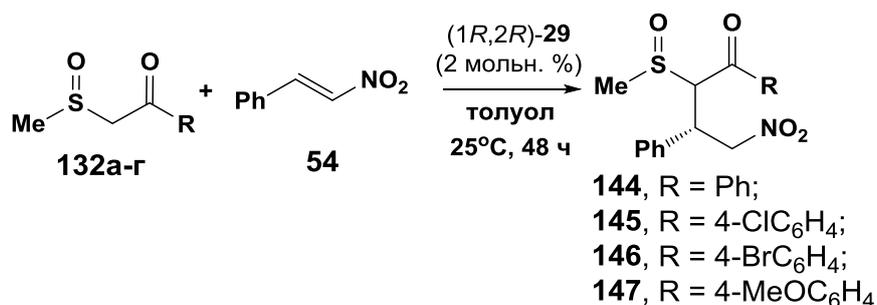
ной группы обуславливает искажение плоской структуры хелатного цикла, и кроме того, создает дополнительные стерические препятствия.

β -Кетосульфон координирован с атомом Ni в экваториальном положении, тогда как нитроалкен расположен в апикальном таким образом, чтобы избежать стерических препятствий, создаваемых бензильным заместителем. Дополнительная водородная связь между атомом водорода аминогруппы и атомом кислорода нитроалкена в **Б** и **В** также придает «жесткость» переходному состоянию и способствует высокой энантиоселективности.

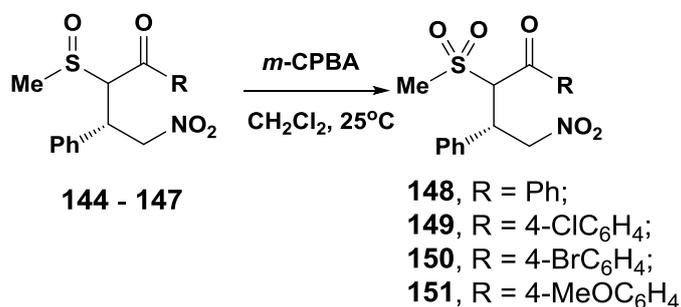
Наблюдаемая в присутствии катализатора **29** ($2R,3S$)-диастереоселективность обусловлена взаимодействием *Re*-стороны β -кетосульфона с *Si*-стороной нитроалкена в переходном состоянии **Б**. Мы предполагаем, что оксогруппа сульфона расположена на стороне нитрогруппы, тогда как более объемистая сульфонильная группа ориентирована так, чтобы минимизировать стерические взаимодействия с нитрогруппой.



Присоединение рацемических β -кетосульфоксидов **132a-г** к ω -нитростиролу **54** происходит количественно в присутствии комплекса **29** и приводит к двум (а в случае **132a** - к трем) из 8 возможных стереоизомеров в различных соотношениях (таблица 5).



Лишь в случае соединения **132г** наблюдалось образование одного диастереомера. Предполагая уменьшить число стереоцентров в продуктах реакции, мы провели окисление полученных соединений **144-147** *m*-хлорнадбензойной кислотой.



Полученные таким образом сульфоны **148-151** представляли, однако, также смесь диастереомеров, разделить которые перекристаллизацией из различных растворителей не удалось (таблица 5). Индивидуальный диастереомер был получен только для сульфона **151**.

Таблица 5. Характеристики сульфоксидов **144-147** и сульфонов **148-151**

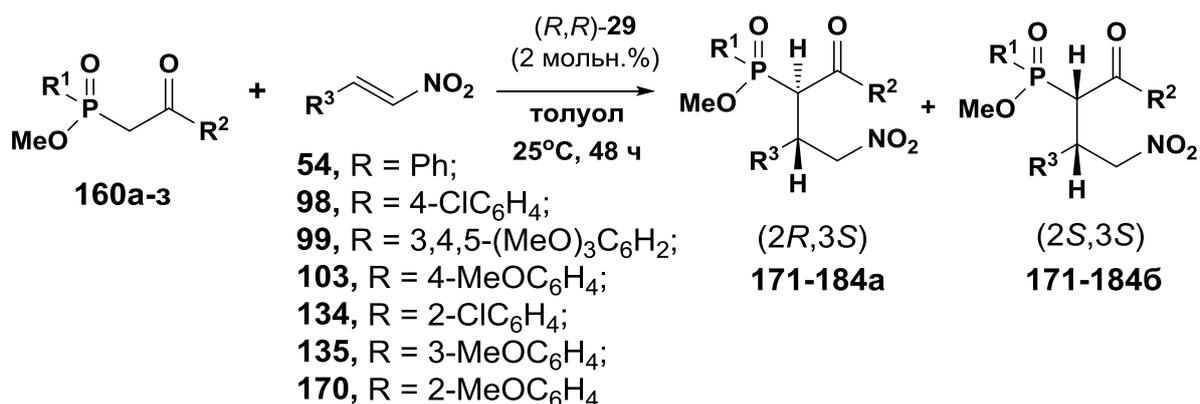
№ п/п	R	Выход (144-147), %	^a <i>dr</i> (144-147)	[α] _D ²⁰ (144-147) (с 2.5, CHCl ₃)	Выход (148-151), %	^a <i>dr</i> (148-151)	[α] _D ²⁰ (148-151) (с 2.5, CHCl ₃)
1	Ph	49	6.69/2.88/1	-49.2	54	2.35/1	-40.2
2	MeOC ₆ H ₄	24	1/0	-128.2	49	1/0	-58.0
3	4-ClC ₆ H ₄	36	1.43/1	-60.4	70	1.34/1	-51.4
4	4-BrC ₆ H ₄	44	1.24/1	-62.5	86	1.21/1	-64.4

Примечание: определено методом ЯМР ¹H.

Используя в качестве катализаторов $(1R,2R)$ -**29** и $(1S,2S)$ -**29**, мы получили оптические антиподы, что позволило определить энантиомерный избыток для соединения **151**. Он составлял более 99%.

6. Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов к нитроалкенам

Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов к нитроалкенам в присутствии комплекса **29** проходит с высокой энантиоселективностью, а в ряде случаев – и диастереоселективностью. Наибольшая диастереоселективность наблюдается при использовании в качестве растворителя толуола, тогда как переход к более полярным растворителям приводит к увеличению содержания (2*S*,3*S*)-изомера в продуктах реакции. Высокие диастереомерные избытки (2*R*,3*S*)-изомеров соединений **171-184** наблюдались в тех случаях, когда продукты реакции обладали низкой растворимостью в толуоле. Последующая перекристаллизация из метанола образовавшихся в ходе реакции кристаллических продуктов приводила к дальнейшему обогащению (2*R*,3*S*)-изомером. Полученные данные обобщены в таблице 6.



160: R¹ = MeO, R² = Ph (**a**); R¹ = MeO, R² = 2-MeOC₆H₄ (**б**); R¹ = MeO, R² = 3-MeOC₆H₄ (**в**); R¹ = MeO, R² = 4-MeOC₆H₄ (**г**); R¹ = MeO, R² = 4-BrC₆H₄ (**д**); R¹ = MeO, R² = 1-Ad (**е**); R¹ = MeO, R² = Me (**ж**); R¹ = Ph, R² = Ph (**з**)

Абсолютная конфигурация соединения (2*S*,3*R*)-**171a**, полученного из β-кетофосфоната **160a** и ω-нитростирола **54** в присутствии комплекса (1*S*,2*S*)-**29** установлена методом PCA (рисунок 4). Оптический антипод (2*R*,3*S*)-**171a** с идентичными спектральными характеристиками, одинаковым по величине и противоположным по знаку значением [α]_D²⁰ был получен при катализе (1*R*,2*R*)-**29**. Абсолютная конфигурация нитрооксофосфонатов **172-183** предполагается по аналогии.

Интересно отметить, что введение в реакцию Михаэля рацемического фосфината **160z** приводит к образованию трех диастереомеров соединения **184** (таблица 6, строка 14), однако дальнейшая перекристаллизация продукта из

Таблица 6. Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов и β-кетофосфината к нитроалкенам

№ п/п	Соединение	R ¹	R ²	R ³	Конверсия, ^а %	<i>dr</i> ^а (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	<i>ee</i> , ^б % 171-184a	Выход, ^в %	<i>dr</i> ^в (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)/(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	<i>ee</i> , ^в % 171-184a
1	171a/1716	MeO	Ph	Ph	100	37/1	>99	45	37/1	>99
2	172a/1726	MeO	2-MeO-C ₆ H ₄	Ph	100	13.7/1	83	49	1/-	>99
3	173a/1736	MeO	3-MeO-C ₆ H ₄	Ph	100	12.3/1	86	47	1/-	>99
4	174a/1746	MeO	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	100	13.0/1	97	31	1/-	>99
5	175a/1756	MeO	4-Br-C ₆ H ₄	Ph	100	7.4/1	>99	39	7.8/1	>99
6	176a/1766	MeO	Ad	Ph	100	3.8/1	85	49	1/-	>99
7	177a/1776	MeO	Me	Ph	100	1.2/1	>99	34	49/1	>99
8	178a/1786	MeO	Ph	2-Cl-C ₆ H ₄	100	1.3/1	91	73 ^г	1.3/1	91
9	179a/1796	MeO	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	100	21/1	>99	50	21/1	>99
10	180a/1806	MeO	Ph	2-MeO-C ₆ H ₄	100	7/1	80	36	34/1	96
11	181a/1816	MeO	Ph	3-MeO-C ₆ H ₄	100	1.3/1	85	40	22/1	98
12	182a/1826	MeO	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	100	3.8/1	>99	35	1/-	>99
13	183a/1836	MeO	Ph	3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	100	9.3/1	96	46	34/1	99
14	184a/1846	Ph	Ph	Ph	100	3/2/1	НО ^д	28	1/0/0 ^е	92

Примечания: ^а по ЯМР ³¹P реакционных смесей; ^б по ВЭЖХ; ^в выход, *dr* и *ee* после перекристаллизации; ^г выход, *dr* и *ee* после флэш-хроматографии; ^д *ee* не определены; ^е (*S*,2*R*,3*S*)- **184**.

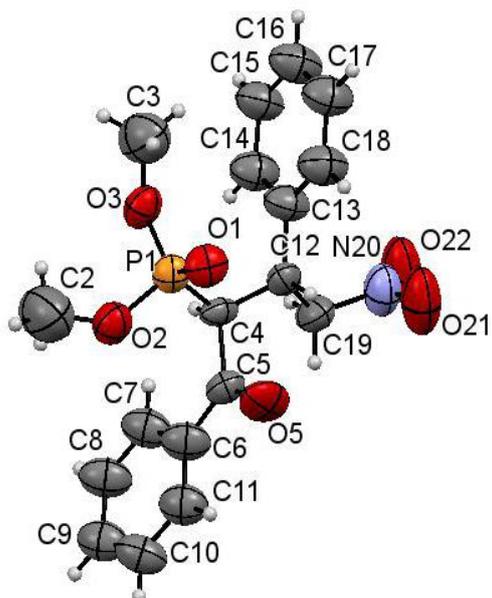


Рисунок 4. ORTEP-диаграмма диметил-[(2*S*,3*R*)-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбутан-2-ил]фосфоната **171a**

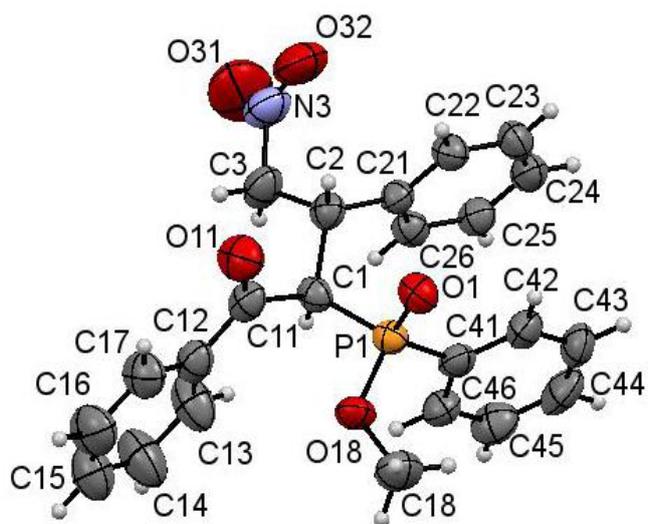


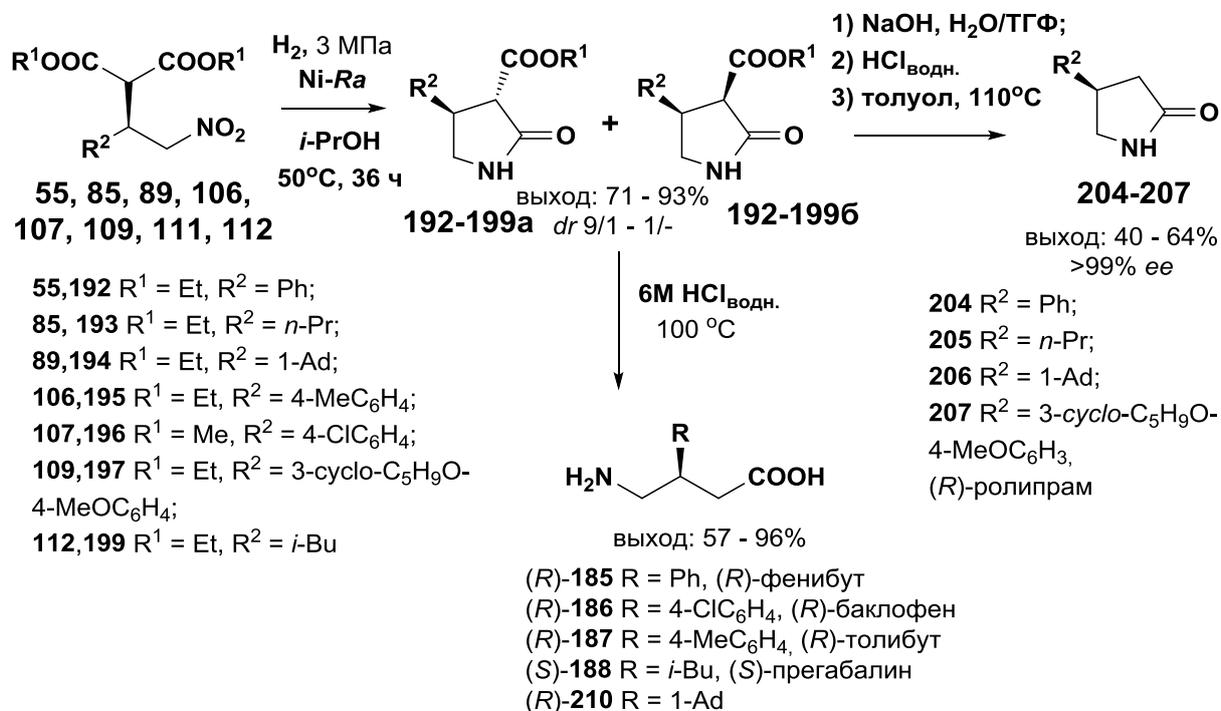
Рисунок 5. ORTEP-диаграмма метил-(*S*)-[(2*R*,3*S*)-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбутан-2-ил](фенил)фосфината **184**

метанола позволила получить индивидуальный (*S*,2*R*,3*S*)-изомер (согласно данным PCA, рисунок 5).

7. Асимметрический синтез производных ГАМК

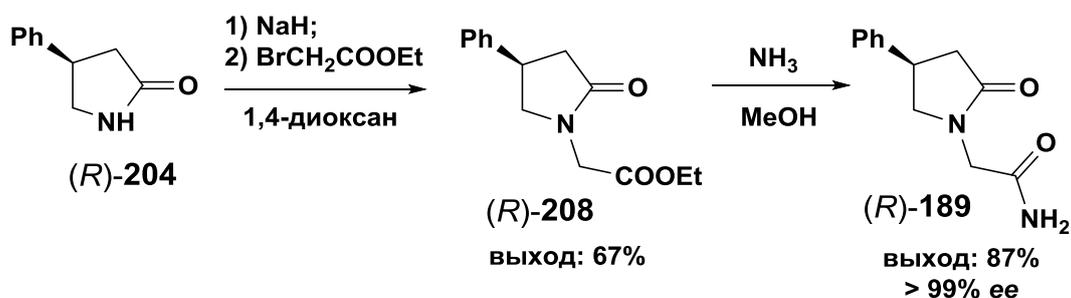
Замещенные производные ГАМК (фенибут, баклофен, толибут, прегабалин), а также 4-замещенные пирролидин-2-оны (ролипрам, фенотропил, бриварацетам) нашли широкое применение в клинической практике в терапии заболеваний ЦНС. Известно, что нейротропное действие (*S*)-прегабалина, (2'*S*,4*R*)-бриварацетама и (*R*)-изомеров прочих перечисленных препаратов выражено в значительно большей степени, чем у их оптических антиподов. Существующие международные требования к фармацевтическим субстанциям диктуют необходимость их использования в энантимерно чистом виде. В то же время, существующие подходы к асимметрическому синтезу 3-замещенных производных ГАМК и 4-замещенных пирролидин-2-онов основаны, главным образом, на использовании стехиометрических количеств хиральных реагентов, дорогостоящих катализаторов гидрирования на основе фосфиновых комплексов платиновых металлов, методах ферментативного катализа или использовании препаративной хроматографии с хиральной стационарной фазой. Нами предложен эффективный подход к синтезу (*R*)-фенибута, (*R*)-баклофена, (*R*)-толибута, (*S*)-прегабалина, (*R*)-фенотропила, (*R*)-ролипрама, а также ранее не описанных (*R*)-4-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она и (*R*)-3-(адамантан-1-ил)-4-аминобута-

новой кислоты на основе реакции малонатов с нитроалкенами, катализируемой недорогими и синтетически доступными комплексами Ni(II) (в виде препаративно выделенных соединений или полученными *in situ*). Общая схема синтеза этих соединений представлена ниже:



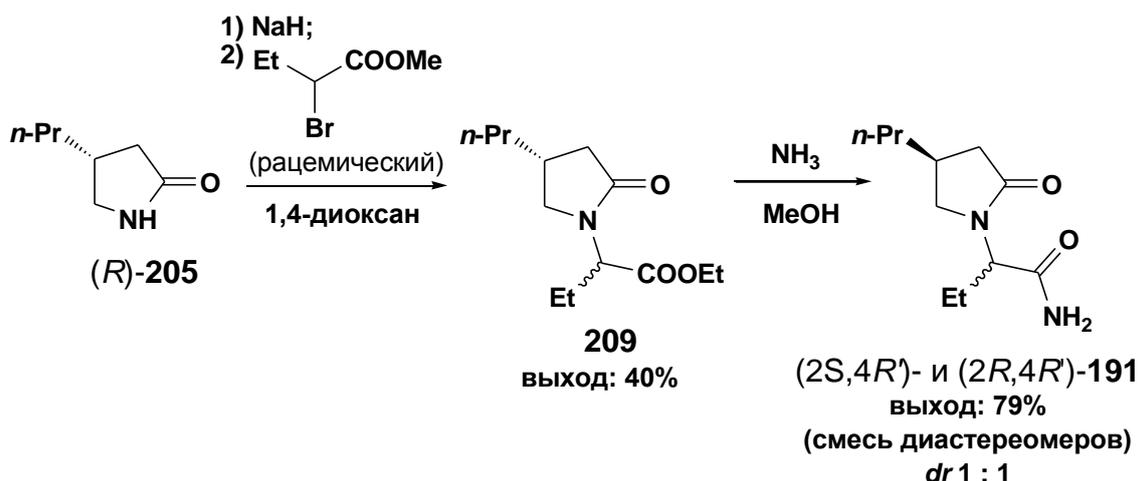
Гидрирование нитроэфиров **55, 85, 89, 106, 107, 109, 111, 112**, полученных из малонатов и соответствующих нитроалкенов, проводилось в изопропанол в присутствии никеля Ренея и приводило к смеси *транс*- и *цис*-изомеров пирролидин-2-он-3-карбоксилатов **192 - 199** с преобладанием первых. В случае адамантильного производного наблюдалось образование лишь *транс*-изомера **194a**. Индивидуальные изомеры **192-199a** были выделены перекристаллизацией. Отсутствие взаимодействия между Н-С(3) и Н-С(4) в спектрах NOESY подтверждает *транс*-конфигурацию полученных соединений. Последующим щелочным гидролизом эфиров **192, 195, 197, 199** и декарбоксилированием образовавшихся кислот кипячением в толуоле получены пирролидин-2-оны **204 - 207**. Кислотный гидролиз пирролидин-2-он-3-карбоксилатов приводит к соответствующим 3-замещенным производным ГАМК **185-188** и **210**.

(4*R*)-4-Фенилпирролидин-2-он **204** был использован в синтезе ноотропного препарата (*R*)-фенотропил ((*R*)-фенилпирацетам) **189** в соответствии со следующей схемой:



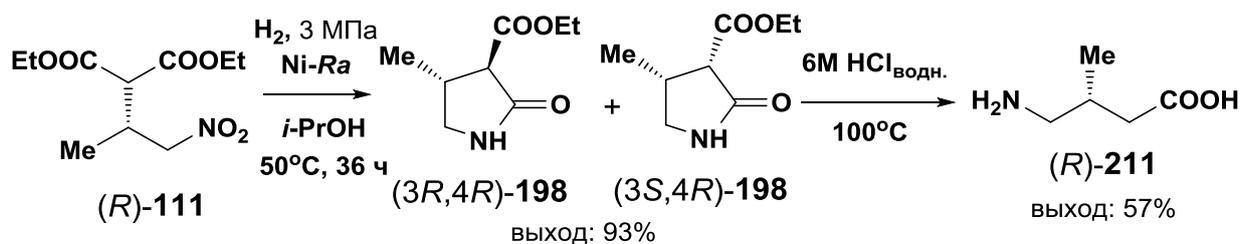
Разработанная нами технология получения (*R*)-фенотропила ((*R*)-фенилпирацетама) **189** с использованием комплекса Ni(II), генерируемого *in situ*, была реализована АО «Olainfarm» (Латвия) в промышленных масштабах.

Аналогичным образом из (4*R*)-4-пропилпирролидин-2-она **205** в две стадии был получен бриварацетам **191** в виде смеси диастереомеров (с *R*-конфигурацией атома углерода в четвертом положении пирролидинонового цикла).



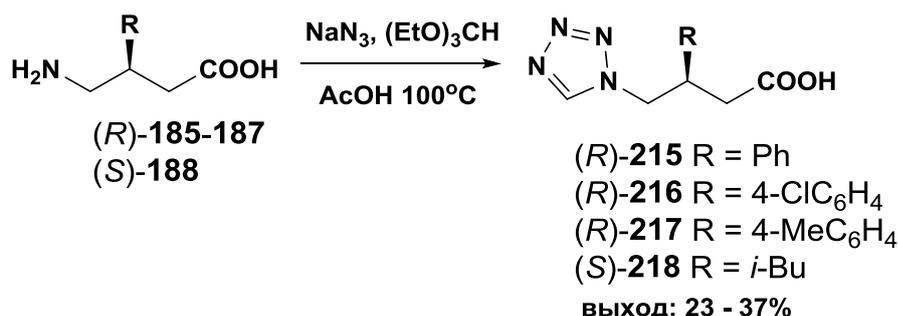
К сожалению, попытки разделить эти диастереомеры перекристаллизацией из различных растворителей или хроматографически (с нехиральной стационарной фазой) не увенчались успехом. Тем не менее, использование асимметрической реакции Михаэля как ключевой стадии в синтезе бриварацетама позволило отказаться от использования стехиометрических количеств хиральных реагентов или препаративной хроматографии с хиральной стационарной фазой по крайней мере на стадии синтеза (4*R*)-4-пропилпирролидин-2-она.

(3*R*)-4-Амино-3-метилбутановая кислота **211** синтезирована аналогичным образом из (*R*)-**111**:



Умеренная энантиоселективность (80% *ee*) на стадии присоединения диэтилмалоната к 1-нитропропену обуславливает необходимость энантиомерного обогащения **(R)-211**. Эту задачу удалось решить перекристаллизацией аминокислоты из этанола, после чего аминокислота **211** была получена с энантиомерным избытком (*R*)-изомера 98%.

Трехкомпонентной реакцией полученных 3-замещенных производных ГАМК с триэтилортоформиатом и азидом натрия получены нерацемические 4-(1*H*-тетразол-1-ил)бутановые кислоты **215-218**:



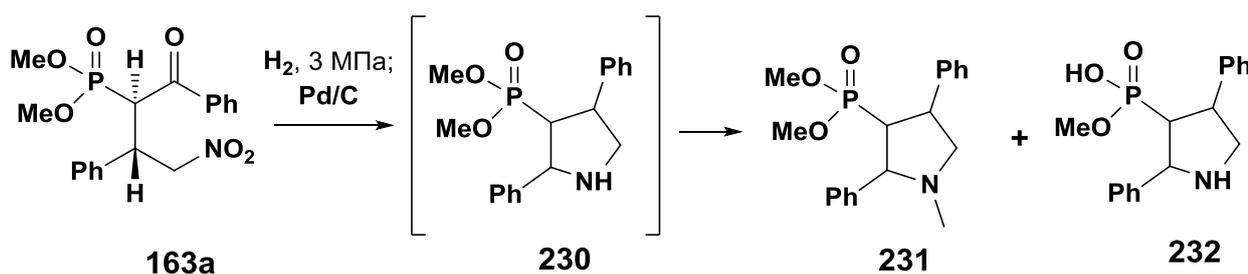
8. Разработка новых синтетических подходов к получению нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе асимметрической реакции Михаэля

γ -Аминофосфоновые кислоты, являясь биоизостерами ГАМК, представляют интерес как соединения с ГАМКэргической активностью. Пирролидин-3-илфосфоновые кислоты могут рассматриваться как циклические аналоги γ -аминофосфоновых кислот. В то время как подходы к асимметрическому синтезу пирролидин-2-илфосфонатов и фосфоновых кислот получили достаточно широкое развитие, методы получения нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот в настоящее время практически не разработаны.

Превосходная энантиоселективность, а во многих случаях и высокая диастереоселективность, достигнутые в асимметрическом присоединении β -кетифосфонатов к нитроалкенам, позволяли рассматривать эту реакцию как эффективный и простой путь к получению пирролидин-3-илфосфоновых кис-

лот. Предполагалось, что восстановительная циклизация продуктов реакции - кетонитрофосфонатов с двумя стереоцентрами, может быть реализована как диастереоселективный процесс с образованием соответствующих 2,3,4-тризамещенных пирролидинов с тремя стереоцентрами определенной конфигурации.

Удовлетворительных выходов удалось достичь при проведении гидрирования в уксусной кислоте в присутствии Pd/C. Однако фосфонат **230** оказался нестабильным. Уже в ходе выделения методом хроматографии он частично превращается в соединения **231** и **232**:



Образование этих соединений может быть объяснено дезалкилированием первоначально образующегося фосфоната в результате нуклеофильной атаки второй молекулой пирролидина. Чтобы избежать этого нежелательного процесса, было проведено формилирование продукта гидрирования **230** с последующим хроматографическим выделением формильного производного **237**.

Методом PCA была установлена (2*R*,3*R*,4*S*)-конфигурация полученного соединения (рисунок б).

Пирролидинилфосфоновая кислота **241** была получена в виде хлоргидрата гидролизом **237** в 20 %-ной соляной кислоте.

Аналогично, гидрированием фосфонатов **173a**, **174a**, **177a** с последующим формилированием и кислотным гидролизом формильных производных **238-240** были синтезированы фосфоновые кислоты **242-244**.

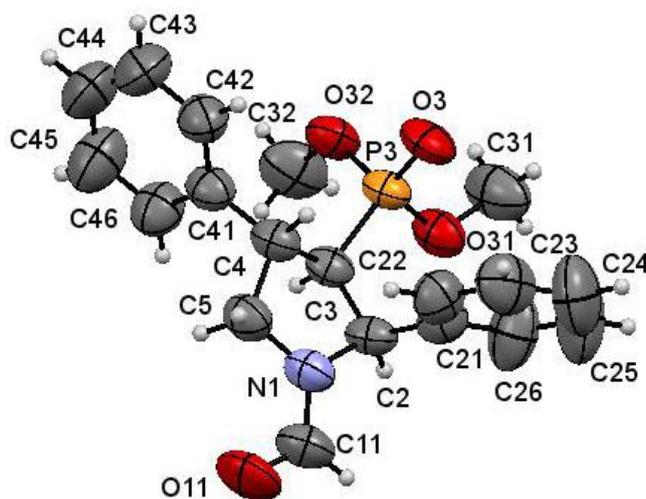
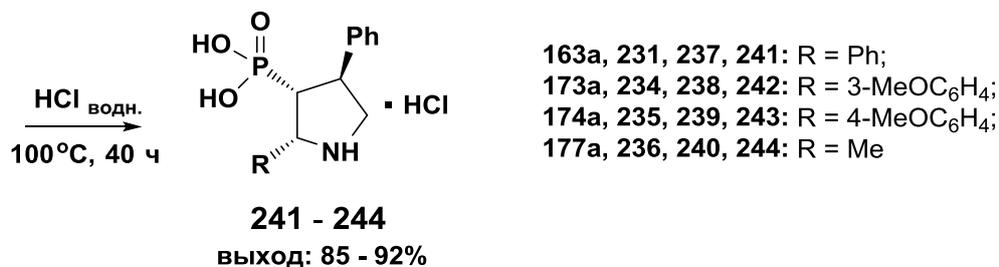
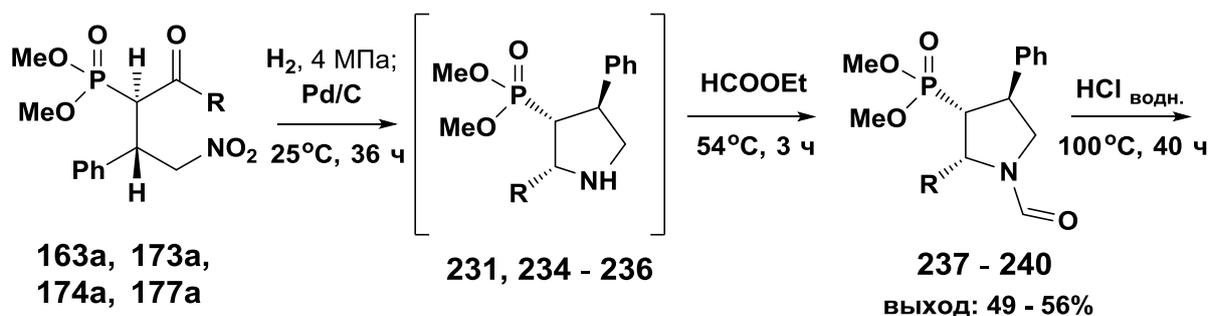


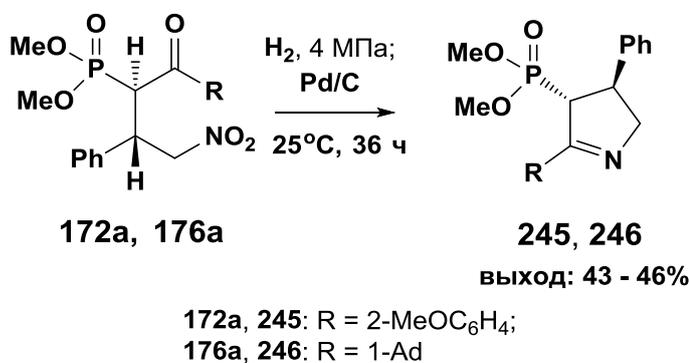
Рисунок 6. ORTEP-диаграмма диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дифенил-1-формилпирролидин-3-ил]фосфоната **237**



(2*R*,3*R*,4*S*)-Конфигурация полученных фосфонатов предполагается на основании данных РСА для соединения **237**.

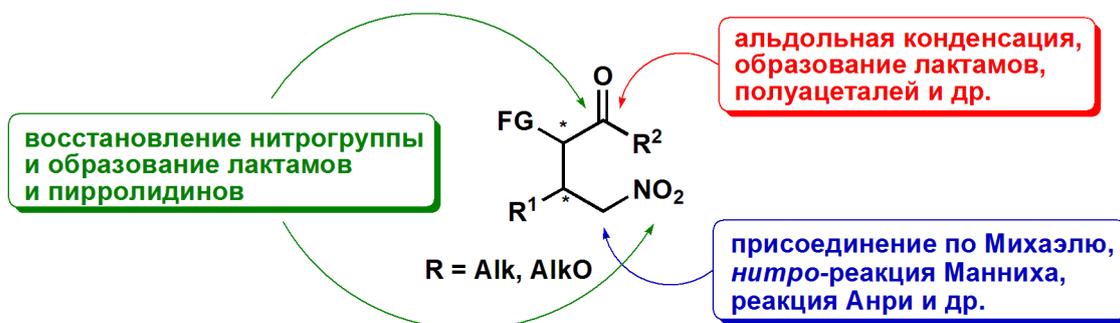
Таким образом, абсолютная конфигурация стереоцентров в положениях 3 и 4 пирролидинового цикла соединений **241-244** остается такой же, как и в исходных нитрооксофосфонатах. Наблюдаемая стереоселективность в гидрировании связи C=N может быть объяснена пространственными затруднениями, создаваемыми фосфорильной группой, в связи с чем *син*-присоединение водорода к промежуточно образующемуся пирролину осуществляется с противоположной стороны.

Гидрирование кетонитрофосфонатов **172a** и **176a** с *о*-метоксифенильным и адамантильным заместителями при карбонильной группе останавливается на стадии образования пирролинов **245** и **246**. По-видимому, это связано с влиянием объемистых заместителей в молекулах соответствующих пирролинов, которое препятствует хемосорбции субстрата на поверхность катализатора.



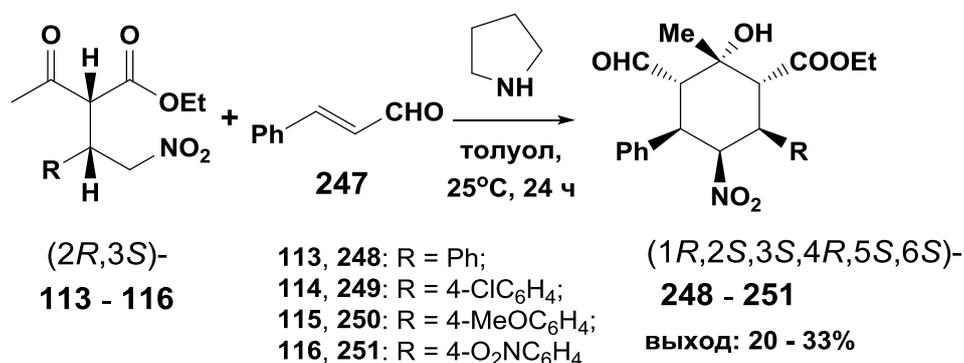
9. Каскадные превращения нерацемических аддуктов Михаэля

Наличие в молекулах полученных нерацемических аддуктов Михаэля нескольких реакционных центров обуславливает возможность последовательных превращений, сопровождаемых образованием карбо- и гетероциклических систем в соответствии с приведенной ниже схемой:

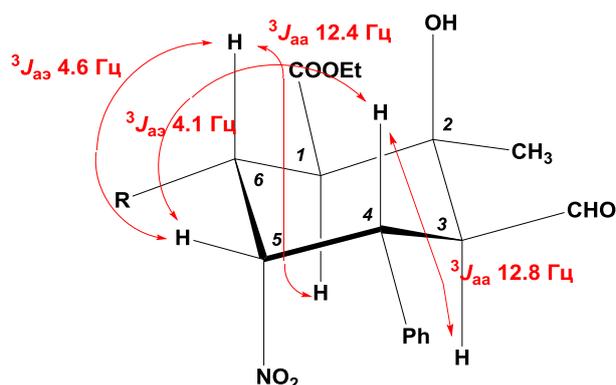


9.1. Синтез полизамещенных циклогексанов

Взаимодействие (2*R*,3*S*)-2-ацетил-3-арил-4-нитробутаноатов с коричным альдегидом в присутствии пирролидина протекает как каскадная реакция присоединения по Михаэлю с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией и приводит к полизамещенным циклогексанам **248** - **251**:

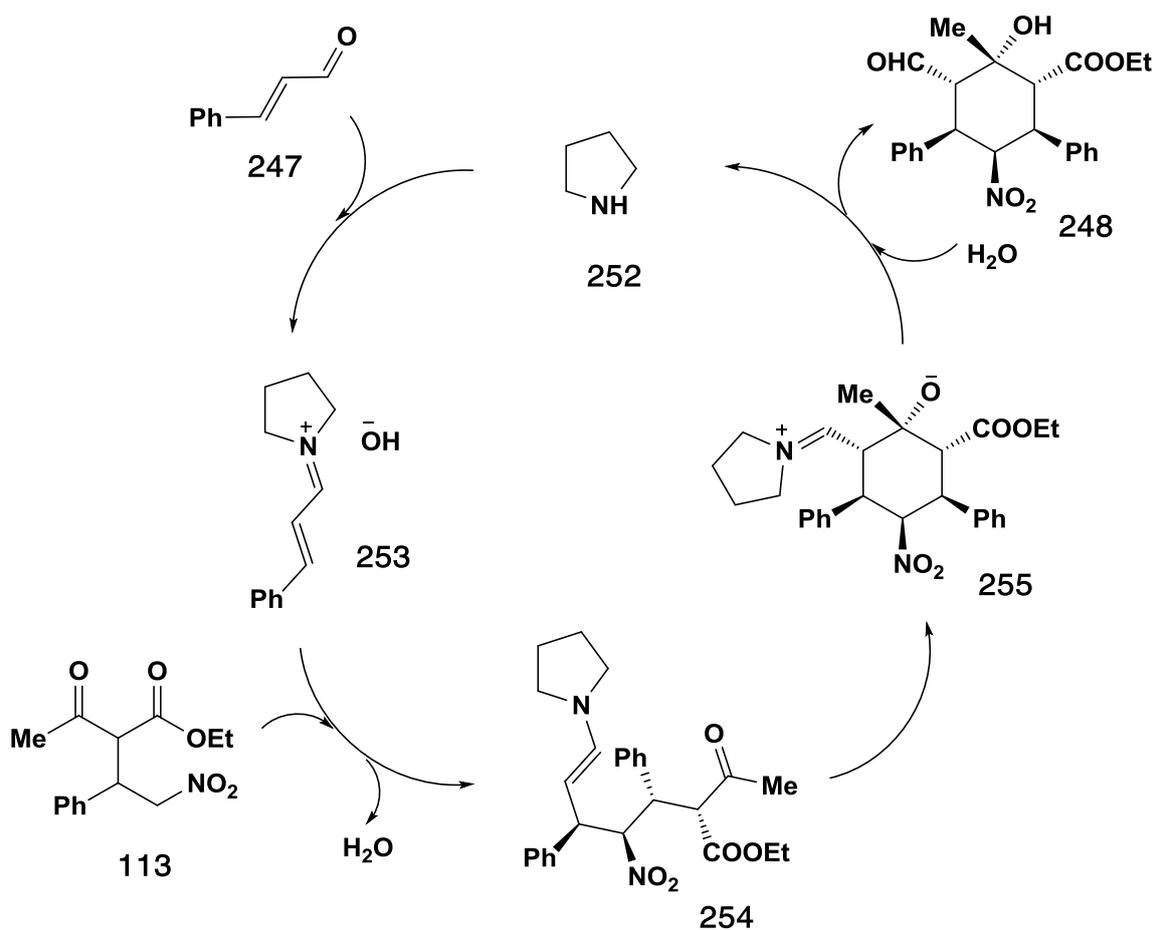


Соединения **248** - **251** были выделены в виде индивидуальных стереоизомеров (по данным ЯМР ¹H, ¹³C). Относительная конфигурация соединений **248** - **251** подтверждается величинами вицинальных констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ¹H. Поскольку конфигурация



стереоцентра в положении 6 должна оставаться неизменной в ходе каскадных превращений (2*R*,3*S*)-2-ацетил-3-арил-4-нитробутаноатов, полученные соединения имеют (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-конфигурацию. Это подтверждается также сопоставлением полученных нами значений углов оптического вращения и литературных данных для метилового эфира (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4,6-дифенил-3-формил-циклогексанкарбоновой кислоты.

На основании общих представлений об иминий-енаминовой активации карбонильных производных можно предположить, что первоначально коричневый альдегид **247** взаимодействует с пирролидином **252** с образованием катиона иминия **253**. Последний подвергается нуклеофильной атаке нитроэфиром **113**. Образующийся в результате енамин **254** далее подвергается электрофильной атаке карбонильным атомом углерода. В результате двух этих последовательных превращений образуется цвиттер-ион **255**, взаимодействие которого с водой приводит к продукту реакции **248**.

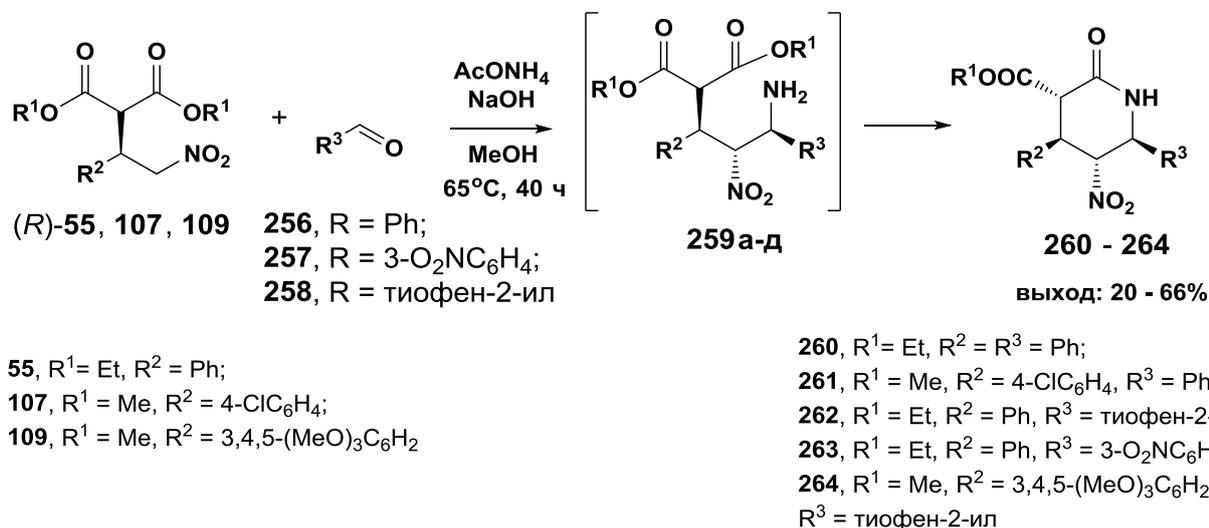


9.2. Синтез нерацемических 4-нитропиперидин-2-онов

4,6-Диарил-5-нитропиперидин-2-оны в настоящее время рассматриваются как перспективные кандидаты для разработки новых многофункциональных

препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Было показано, что они обеспечивают эффективное ингибирование самоагрегации амилоидных бляшек A β ₁₋₄₂. Кроме того, эти соединения могут эффективно подавлять выработку провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6. В то же время, к началу наших исследований были известны лишь рацемические формы подобных соединений, поскольку методы асимметрического синтеза 4,6-диарил-5-нитропиперидин-2-онов не были разработаны.

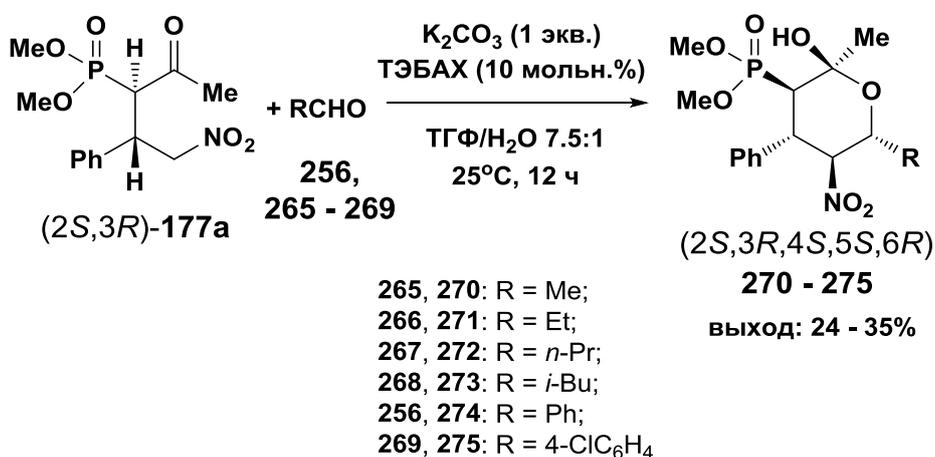
Нами предложен простой и эффективный подход к синтезу нерацемических 4,6-диарил-5-нитропиперидин-2-онов **260** - **264**, основанный на каскадных превращениях *nitro*-реакции Манниха / лактамизации с участием (*S*)-2-(2-нитро-1-арилэтил)малонатов **55**, **107**, **109** - продуктов асимметрического присоединения по Михаэлю:



Соединения **260** - **264** были выделены в виде индивидуальных стереоизомеров (по данным ЯМР ¹H, ¹³C). В спектре NOESY соединения **264** отсутствуют корреляции протонов метиновых групп в 3, 4, 5 и 6 положениях пиперидинового цикла. Величины вицинальных констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ¹H указывают на псевдоаксиальную ориентацию всех атомов водорода в пиперидиновом цикле. С учетом того, что абсолютная конфигурация стереоцентра в исходных нитроэфирах **55**, **107**, **109** и в C(4) пиперидинового цикла остается неизменной, полученные соединения **260** - **264** имеют (2*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-конфигурацию. Абсолютная и относительная конфигурации пиперидинов **260** - **264** были также подтверждены квантово-химическими расчетами углов оптического вращения.

9.3. Синтез тетрагидро-2H-пиран-3-илфосфонатов

Возможность осуществления реакции Анри / полуацетализации в присутствии различных оснований и в различных средах была исследована с фосфонатом **177a** [402]:



Реакция в оптимизированных условиях с альдегидами **256, 265, 267 - 269** приводила к образованию тетрагидропиранолов **270, 272 - 275** с умеренными выходами и высокой диастереомерной чистотой. В то же время, фосфонаты с более объемистыми заместителями при карбонильной группе в данных условиях не реагировали с альдегидами.

В спектрах ЯМР ¹H тетрагидропиранолов **270 - 275** наблюдались сигналы метиновых групп с характерными для аксиально расположенных атомов водорода константами спин-спинового взаимодействия (³J ≈ 12 Гц).

Абсолютная $(2S,3R,4S,5S,6R)$ -конфигурация соединения **270** была подтверждена методом РСА.

Все атомы водорода и гидроксильная группа занимают аксиальные положения, в то время как остальные заместители – экваториальные положения. Эти данные согласуются с данными ЯМР ¹H для других полученных тетрагидропиранолов **271 - 275**, поэтому их абсолютные конфигурации были приняты по аналогии.

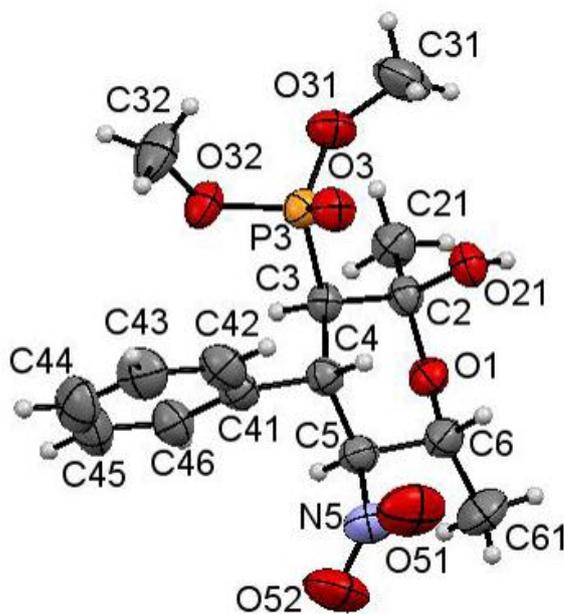
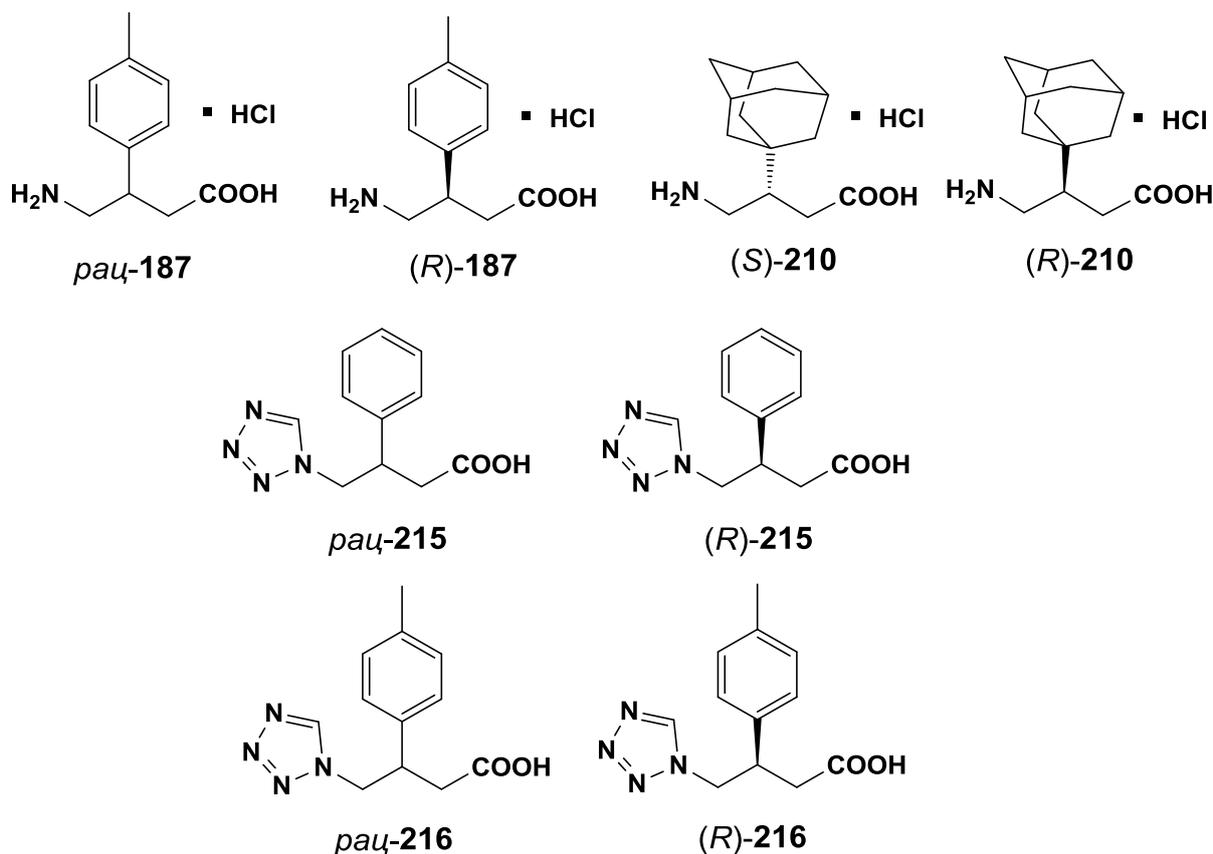


Рисунок 7. ORTEP-диаграмма диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-гидрокси-2,6-диметил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил]фосфоната **270**

10. Биологическая активность нерацемических производных ГАМК, кетонитросульфонов и кетонитрофосфонатов

Проведены исследования нейротропной активности ряда полученных нами 3-замещенных производных ГАМК, а также 4-(1*H*-тетразол-1-ил)бутановых кислот⁴.

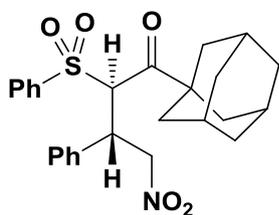


(*R*)-Толибут оказал дозозависимое психоугнетающее действие, более выраженное, чем у рацемического толибута. 3-Замещенные 4-(1*H*-тетразол-1-ил)-бутановые кислоты **215** и **216** проявляли отчетливое ноотропное действие в широком диапазоне доз. Полученные предварительные данные позволяют предполагать, что ноотропный эффект у (*R*)-изомеров этих соединений выражен в большей степени, чем у рацематов.

Исследования противовирусной активности полученных соединений, проведенные на культурах клеток сердца теленка, инфицированных BVDV, показали, что кетонитросульфон **138a** обладает высокой противовирусной актив-

⁴ Исследование нейротропной активности соединений проводилось в ВолГМУ под руководством чл.-корр. РАН И.Н. Тюренкова.

ностью, а кетонитрофосфонат **176** - умеренной в сочетании с низкой цитотоксичностью обоих соединений. Хорошее значение индекса селективности (SI) для соединения **138a** делает перспективным дальнейший поиск соединений с противовирусной активностью в ряду адамантилсодержащих кетонитросульфонов.

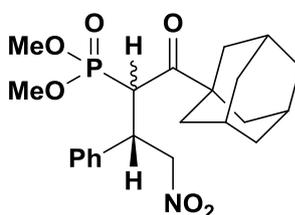


138a

IC_{50} 1.89 μ M

CC_{50} > 215

SI > 113.7



176

смесь (2*R*,3*S*)- и (2*S*,3*S*)-изомеров

IC_{50} 10.59 μ M

CC_{50} > 230

SI > 21.7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведена оценка реакционной способности различных СН-кислот и электрофильных алкенов в реакции Михаэля, катализируемой комплексами переходных металлов. На основе теоретических и экспериментальных исследований сформулированы критерии способности доноров и акцепторов Михаэля к участию в асимметрической реакции при катализе комплексами с хиральными вицинальными диаминами:

- наличие в донорах Михаэля функциональных групп в α -положении к карбонильной группе, способствующих образованию хелатных комплексов;
- способность акцепторов Михаэля к двойному связыванию с молекулой катализатора с образованием координационной связи с атомом металла и водородной связи с одной из аминогрупп лиганда.

2. Установлено влияние природы металла и лигандного окружения на каталитические свойства комплексов переходных металлов в реакции 1,3-дикарбонильных соединений с нитроалкенами:

- на примере модельной реакции диэтилмалоната с ω -нитростиролом показано, что каталитическая активность комплексов металлов с *N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином уменьшается в ряду:



энантиоселективность реакции уменьшается в ряду:



- в ряду комплексов Ni(II) с хиральными вицинальными диаминами наибольшая энантиоселективность реакции (до 97% *ee*) достигается с N,N'-дизамещенными производными циклогексан-1,2-диамина и дифенилэтан-1,2-диамина;

- для проявления высокой каталитической активности комплексов Ni(II) необходимо наличие в координационной сфере двух диаминовых лигандов; активация комплексов с одним диаминовым лигандом достигается при использовании основания (триэтиламина) как сокатализатора; показана возможность использования каталитических систем на основе комплексов Ni(II), полученных *in situ*.

3. Впервые показана возможность вовлечения в Ni(II)-катализируемую асимметрическую реакцию Михаэля стерически нагруженных реагентов и субстратов адамантанового ряда.

4. Разработана новая методология получения нерацемических сульфонов и фосфонатов с двумя стереоцентрами на основе энантио- и диастереоселективной реакции β -кетосульфонов и β -кетофосфонатов с нитроалкенами (*ee* > 99%).

5. Разработаны новые подходы к синтезу энантиомерно чистых 3-замещенных производных ГАМК и 4-замещенных пирролидин-2-онов, обладающих нейротропной активностью: (*R*)-фенибута, (*R*)-баклофена, (*R*)-ролипрама, (*S*)-прегабалина и бриварацетама. Технологии синтеза (*R*)-фенотропила ((*R*)-фенилпирацетама) и (*R*)-фенибута реализованы в промышленном масштабе АО «Олайнфарм» (Латвия); качество полученных субстанций соответствует требованиям ICH и европейской фармакопеи.

6. Получены новые нерацемические адамантил- и тетразолилзамещенные аналоги ГАМК, перспективные в качестве ноотропных препаратов.

7. Разработана методология получения полизамещенных карбо- и гетероциклов с несколькими смежными стереоцентрами на основе процессов восстановительной циклизации и каскадных превращений с участием нерацемических аддуктов Михаэля:

- предложен новый эффективный подход к стереоселективному синтезу пирролидин-3-илфосфоновых кислот с тремя асимметрическими центрами, основанный на процессах восстановительной циклизации (2*R*,3*S*)-3-арил-4-нитро-1-оксо-бутан-2-илфосфонатов;

- осуществлен синтез полизамещенных циклогексанов с шестью асимметрическими центрами путем каскадных превращений присоединения по Михаэлю/альдольной конденсации (2*R*,3*S*)-3-арил-2-ацетил-4-нитробутаноатов;

- получены 5-нитропиперидин-2-оны с четырьмя асимметрическими центрами путем каскадных превращений *нитро*-реакции Манниха/лактамизации (*R*)-2-(1-арил-2-нитроэтил)малонатов;

- осуществлен синтез тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов с пятью асимметрическими центрами путем каскадных реакций Анри/полуацетализации (2*S*,3*R*)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-илфосфоната.

8. Реализация примеров диастереоселективных процессов восстановительной циклизации и каскадных превращений свидетельствует о том, что обеспечение энантио- и диастереоселективности на стадии присоединения по Михаэлю является ключевым при конструировании сложных молекул с несколькими стереоцентрами.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

1. Резников, А. Н. Энантиоселективное присоединение диэтилмалоната к ω-нитростиролам в присутствии комплексов кобальта и марганца / А. Н. Резников, Е. В. Головин, Ю. Н. Климовичкин // Журн. общ. химии. – 2012. – Т. 82, Вып. 11. – С. 1837–1839.

2. Резников, А. Н. Энантиоселективный катализ комплексом никеля(II) в синтезе (4*R*)-4-[4-метокси-3-циклопентилокси]фенил]пирролидин-2-она / А. Н. Резников, В. А. Осянин, Ю. Н. Климовичкин // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2012. – Т. 55, № 12. – С. 86–90.

3. Резников, А. Н. Взаимодействие нитростирола с диэтилмалонатом в присутствии хиральных комплексов никеля(II) / А. Н. Резников, Ю. Н. Климовичкин // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48, Вып. 12. – С. 1555–1558.

4. Резников, А. Н. Энантиоселективный синтез производных γ-аминомасляной кислоты на основе Ni(II)-катализируемой реакции диэтилмалоната с нитроалкенами / А. Н. Резников, Е. В. Головин, Ю. Н. Климовичкин // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49, Вып. 5. – С. 682–686.

5. Резников, А. Н. Синтез нерацемических полизамещенных циклогексанов на основе каскадных превращений (2*R*,3*S*)-2-ацетил-3-арил-4-нитробутаноатов – аддуктов Ni(II)-катализируемого присоединения по Михаэлю / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климовичкин // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49, Вып. 11. – С. 1623–1626.

6. Резников, А. Н. Первый пример Ni(II)-катализируемого асимметрического присоединения β-оксофосфоната к нитроалкenu / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климовичкин // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84, Вып. 11. – С. 1922–1924.

7. Резников, А. Н. Энантиоселективное присоединение β -оксосульфоксида к ω -нитростиролу в присутствии комплекса никеля / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климочкин // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50, Вып. 11. – С. 1706–1707.
8. Сиднин, Е. А. Синтез хиральных 5-нитро-2-оксо-4,6-диарилпиперидин-3-карбоксилатов / Е. А. Сиднин, А. Н. Резников, В. А. Ширяев, Ю. Н. Климочкин // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50, Вып. 11. – С. 1594–1598.
9. Reznikov, A. N. Asymmetric Michael additions of a β -oxophosphonate to nitroalkenes in the presence of chiral nickel complexes / A. N. Reznikov, A. E. Sybiryakova, V. B. Rybakov, Yu. N. Klimochkin // Tetrahedron: Asym. – 2015. – Vol. 26, № 18-19. – P. 1050–1057.
10. Сибирякова, А. Э. Синтез комплексов Ni(II) с хиральными производными циклогексан-1,2-диамина, бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина и 1,2-дифенилэтан-1,2-диамина / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, В. Б. Рыбаков, Ю. Н. Климочкин // Журн. общ. химии. – 2016. – Т. 86, Вып. 11. – С. 1834–1840.
11. Сибирякова, А. Э. Энантиоселективное присоединение β -кетофосфината к ω -нитростиролу в присутствии оптически активного комплекса никеля(II) / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, В. Б. Рыбаков, Ю. Н. Климочкин // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53, Вып. 2. – С. 167–170.
12. Коновалов, А. И. Современные тенденции органической химии в университетах России / А. И. Коновалов, И. С. Антипин, В. А. Бурилов, Т. И. Маджидов, А. Р. Курбангалиева, А. В. Немтарев, С. Е. Соловьева, И. И. Стойков, В. А. Мамедов, Л. Я. Захарова, Е. Л. Гаврилова, О. Г. Синяшин, И. А. Балова, А. В. Васильев, И. Г. Зенкевич, М. Ю. Красавин, М. А. Кузнецов, А. П. Молчанов, М. С. Новиков, В. А. Николаев, Л. Л. Родина, А. Ф. Хлебников, И. П. Белецкая, С. З. Вацадзе, С. П. Громов, Н. В. Зык, А. Т. Лебедев, Д. А. Леменовский, В. С. Петросян, В. Г. Ненайденко, В. В. Негребецкий, Ю. И. Бауков, Т. А. Шмиголь, А. А. Корлюков, А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, В. Ф. Травень, Л. Г. Воскресенский, Ф. И. Зубков, О. А. Голубчиков, А. С. Семейкин, Д. Б. Березин, П. А. Стужин, В. Д. Филимонов, Е. А. Краснокутская, А. Ю. Федоров, А. В. Нючев, В. Ю. Орлов, Р. С. Бегунов, А. И. Русаков, А. В. Колобов, Е. Р. Кофанов, О. В. Федотова, А. Ю. Егорова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, Ю. Н. Климочкин, В. А. Осянин, А. Н. Резников, А. С. Фисюк, Г. П. Сагитуллина, А. В. Аксенов, Н. А. Аксенов, М. К. Грачев, В. И. Масленникова, М. П. Коротеев, А. К. Брель, С. В. Лисина, С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев, Г. А. Субоч, М. С. Товбис, Л. М. Миронович, С. М. Иванов, С. В. Курбатов, М. Е. Клецкий, О. Н. Буров, К. И. Кобраков, Д. Н. Кузнецов // Журн. орг. химии. – 2018. – Т. 54, Вып. 2. – С. 161–360.

13. Shiryaev, V. A. Molecular design, synthesis and biological evaluation of cage compound-based inhibitors of hepatitis C virus p7 ion channels / V. A. Shiryaev, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, N. I. Bormotov, O. A. Serova, L. N. Shishkina, M. R. Baimuratov, K. M. Bormasheva, Y. A. Gruzd., E. A. Ivleva, M. V. Leonova, A. V. Lukashenko, D. V. Osipov, V. A. Osyanin, A. N. Reznikov, V. A. Shadrikova, A. E. Sibiryakova, I. M. Tkachenko, Yu. N. Klimochkin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 158. – P. 214–235.
14. Reznikov, A. N. Nitroalkenes in the Ni(II) catalyzed asymmetric Michael addition. Convenient route to the key intermediate of brivaracetam / A. N. Reznikov, L. E. Kapranov, V. V. Ivankina, A. E. Sibiryakova, V. B. Rybakov, Yu. N. Klimochkin // *Helv. Chim. Acta.* – 2018. – Vol. 101, № 12. – e1800170.
15. Резников, А. Н. Синтез нерацемических тетразольных аналогов ГАМК / А. Н. Резников, В. А. Островский, Ю. Н. Климошкин // *Журн. орг. химии.* – 2018. – Т. 54, Вып. 11. – С. 1699–1704.
16. Sibiryakova, A. E. Asymmetric synthesis of adamantyl GABA analogues / A. E. Sibiryakova, V. A. Shiryaev, A. N. Reznikov, A. A. Kabanova, Yu. N. Klimochkin // *Synthesis.* – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 463–469.
17. Reznikov, A. N. Synthesis of non-racemic 4-nitro-2-sulfonylbutan-1-ones *via* Ni(II)-catalyzed asymmetric Michael reaction of β -ketosulfones / A. N. Reznikov, A. E. Sibiryakova, M. R. Baimuratov, E. V. Golovin, V. B. Rybakov, Yu. N. Klimochkin // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1289–1297.
18. Пат. 2488576 С2 Российская Федерация, МПК С07С 205/40, С07С 201/12, В01J 23/755, С07F 15/04. Способ энантиоселективного синтеза (*R*)-диэтил(2-нитро-1-фенилэтил)малоната в присутствии комплекса никеля / А. Н. Резников, Ю. Н. Климошкин. – № 2011144854/04; заявл. 08.11.2011 ; опубл. 27.07.2013, Бюл. № 21.
19. Пат. 2529996 С2 Российская Федерация, МПК С07С 229/08, С07С 227/32, В01J 23/755. Способ энантиоселективного синтеза (*S*)-прегабалина / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климошкин. – № 2012144244/04 ; заявл. 18.10.2012 ; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 28.
20. Пат. 2555370 С1 Российская Федерация, МПК С07С 201/12, С07С 205/40, С07В 53/00, В01J 23/755. Способ энантиоселективного синтеза диэтил[3-метил-(1*S*)-(нитрометил)бутил]малоната формулы I / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климошкин. – № 2014105158/04 ; заявл. 12.02.2014 ; опубл. 10.07.2015, Бюл. № 19.
21. Пат. 2612966 С1 Российская Федерация, МПК С07С 201/12, С07С 205/45. Способ получения нерацемического 1-(адамант-1-ил)-2-(2-нитро-1-

фенилэтил)бутан-1,3-диона / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климо-
чкин. – № 2015152066 ; заявл. 04.12.2015 ; опубл. 14.03.2017, Бюл. № 8.

22. Пат. РФ 2643373 С2 Российская Федерация, МПК С07С 227/32, С07С
229/08, В01J 23/755. Способ получения (S)-3-аминометил-5-метилгексановой
кислоты / А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин – № 2015152067 ; заявл. 04.12.2015;
опубл. 01.02.2018, Бюл. № 4.

23. Пат. РФ 2666737 С2 Российская Федерация, МПК С07С 227/18, С07С
229/08. Способ получения (S)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты из
хлоргидрата / А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин. – № 2016149113 ; заявл.
14.12.2016 ; опубл. 12.09.2018, Бюл. № 26.

24. Пат. РФ 2673461 С2 Российская Федерация, МПК С07С 201/12, С07С
205/03, С07С 205/15, С07С 205/40. Способ получения 4-метил-1-нитропентена-1
/ А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин. - № 2016149112 ; заявл. 14.12.2016 ; опубл.
27.11.2018, Бюл. № 33.

25. Reznikov, A. Catalytic systems on the basis of transition metals complexes for
enantioselective formation of carbon-carbon bonds / A. Reznikov, E. Golovin, M.
Skomorokhov, D. Osipov, Yu. Gulbis, Yu. Klimochkin // В сб. тез. докл. BIT's 1st
Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis. – Beijing, China, 2010.
– P. 186

26. Резников, А. Н. Энантиоселективное каталитическое присоединение ди-
этилмалоната к нитростиролу в присутствии диаминовых комплексов переход-
ных металлов / А. Н. Резников, А. П. Тюрин, Ю. Н. Климочкин // XXV Между-
народная Чугаевская конференция по координационной химии (Суздаль, 6–11
июня 2011 г). Тезисы докладов. – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново»,
2011. – 562 с. – С. 374.

27. Klimochkin, Yu. N. Chiral diamines complexes as catalysts for enantioselective
Michael addition to nitroalkene / Yu. N. Klimochkin, A. N. Reznikov, A. P. Turin //
International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of
the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds (September 18–
23, 2011, Kazan, Russia). Book of Abstracts. – Казань: Казанский (Приволжский)
федеральный университет, 2011. – 492 с. – P. 222.

28. Резников, А. Н. Энантиоселективное присоединение по Михаэлю к заме-
щенным нитростиролам, катализируемое комплексами переходных металлов /
А. Н. Резников, А. П. Тюрин, Ю. Н. Климочкин // XIX Менделеевский съезд по
общей и прикладной химии (Волгоград, 25–30 сентября 2011 г). В 4 т. Т. 1: тез.
докл. – Волгоград: ИУНЛ ВолГТУ, 2011. – 635 с. – С. 354.

29. Резников, А. Н. Технология энантиоселективного синтеза фармацевтиче-
ских препаратов ряда производных γ -аминоасляной кислоты / А. Н. Резников,
Ю. Н. Климочкин // Тез. докл. XIV Международной научно-технической кон-

- ференции «Наукоемкие химические технологии-2012» (Тула, 21–25 мая 2012 г). – Изд-во МИТХТ, 2012. – 565 с. – С. 238.
30. Резников, А. Н. Катализ комплексами переходных металлов с хиральными лигандами в синтезе нерацемических нейротропных препаратов - производных ГАМК / А. Н. Резников, Е. В. Головин, Ю. Н. Климошкин // III Всероссийская конференция по органической химии. Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013». Санкт-Петербург, 17–21 июня 2013 г. – СПб: Сборка, 2013. – 506 с. – С. 236.
31. Резников, А. Н. Синтез нерацемических полизамещенных циклогексанов на основе каскадных превращений (2*R*,3*S*)-2-ацетил-3-арил-4-нитробутаноатов – аддуктов Ni(II)-катализируемого присоединения по Михаэлю / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климошкин // III Всероссийская конференция по органической химии. Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013». Санкт-Петербург, 17–21 июня 2013 г. – СПб: Сборка, 2013. – 506 с. – С. 235.
32. Сибирякова, А. Э. Ni(II)-Катализируемое присоединение О,О-диметил(2-оксо-2-фенилэтил)фосфоната к нитроалкенам / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, Ю. Н. Климошкин // III Всероссийская конференция по органической химии. Тезисы докладов кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013». Санкт-Петербург, 17–21 июня 2013 г. – СПб: Сборка, 2013. – 506 с. – С. 263.
33. Резников, А. Н. Энантиоселективное присоединение 2-оксофосфонатов к нитроалкенам в присутствии комплексов никеля / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климошкин // Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященная научному наследию М.Г. Кучерова. Санкт-Петербург, 26–28 марта 2014 г. Тезисы докладов. – СПб.: Изд-во Политехнического университета, 2014. – 224 с. – С. 153.
34. Reznikov, A. N. Enantioselective synthesis of a key intermediate in a new process for GABA analogs using Ni(II)-catalyzed Michael addition / A. N. Reznikov, E. A. Sidnin, A. E. Sibiryakova, Yu. N. Klimochkin // High-Tech in Chemical Engineering – 2014: Abstracts of XV International Scientific Conference (September 22–26, 2014, Zvenigorod). – M.: Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies (MITHT Publisher), 2014. – 368 p. – P. 171.
35. Резников, А. Н. Энантиоселективный катализ хиральными комплексами Ni(II): перспективный путь синтеза нерацемических нейротропных препаратов / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климошкин // II Российский конгресс по катализу «РОСКАТАЛИЗ» [Электронный ресурс]: тезисы до-

- кладов конгресса, 2–5 октября 2014, Самара / ИК СО РАН. – Новосибирск: Институт катализа СО РАН, 2014. – 1 USB-флеш-накопитель. – Р. 106.
36. Резников, А. Н. Комплексы металлов с хиральными диаминами – катализаторы асимметрического присоединения СН-кислот к нитроалкенам / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климошкин // XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии: тезисы докладов. Казань, 6–10 октября 2014 г. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2014. – 754 с. – С. 422.
37. Резников, А. Н. Асимметрическое присоединение по Михаэлю, катализируемое комплексами Ni(II), в синтезе хиральных нитроэфиров, нитрофосфонатов и нитросульфоксидов / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климошкин // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: Материалы XXVIII Международной научно-технической конференции «Реактив-2014» (Уфа, 23–25 сентября 2014 г.). – Уфа: Издательство «Реактив», 2014. – 294 с. – С. 64–65.
38. Сибирякова, А. Э. Асимметрический синтез (*S*)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты - нейротропного препарата нового поколения / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, Ю. Н. Климошкин // XXIX Научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Тезисы докладов. – Новосибирск, Изд-во НИОХ СО РАН, 2015 – 141 с. – С. 122.
39. Сибирякова, А. Э. Реакции присоединения фосфор- и серосодержащих доноров Михаэля к нитроалкенам в присутствии комплексов никеля(II) / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, Ю. Н. Климошкин // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов I Всероссийской молодёжной школы-конференции. Москва, РУДН, 25–28 апреля 2016 г. – Москва: РУДН, 2016. – 341 с.: ил. - С. 70.
40. Reznikov, A. N. Ni(II)-Catalyzed asymmetric addition of a β -keto phosphonates and phosphinates to nitroalkenes / A. N. Reznikov, A. E. Sibiryakova, Yu. N. Klimochkin // XXI International Conference on Phosphorus Chemistry, 5–10 June 2016, Kazan, Russia. Book of abstracts. – М.: Эко-пресс, 2016. – 352 с. – С. 330.
41. Резников, А. Н. Синтез хиральных 5-нитро-2-оксо-4,6-диарилпиперидин-3-карбоксилатов на основе Ni(II)-катализируемого присоединения малонатов к нитроалкенам / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, В. А. Ширяев, Ю. Н. Климошкин // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 июля – 1 июля 2016 г. – СПб.: Изд-во ВВМ, 2016. – 912 с. – С. 430.
42. Сибирякова, А. Э. Асимметрическое присоединение β -кетосульфонон к ω -нитроалкенам в присутствии комплексов Ni(II) / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, Ю. Н. Климошкин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной хи-

мию В 5 т. Т. 1: тез. докл. – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук, 2016. – 544 с. – С. 321.

43. 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. – 220 с. – С. 152.

44. Климочкин, Ю. Н. Металлокомплексный катализ в энантиоселективном присоединении по Михаэлю. Перспективы использования в органическом синтезе / Ю. Н. Климочкин, А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников // V Всероссийская конференция по органической химии (10–14 сентября 2018 г., г. Владикавказ). [Электронный ресурс]: сборник тезисов. – 1 USB-флеш-накопитель. – 554 с. – С. 60.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05 при ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет»

(протокол № 2 от 13.09.2019 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.