Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Самарский государственный технический университет»

Никеров Дмитрий Сергеевич

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

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель

доктор химических наук, доцент

Резников Александр Николаевич

Самара 2023

оглавление

ВВЕДЕНИЕ4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 10
1.1 Основные типы катализаторов асимметрической реакции Михаэля11
1.1.1 Металлокомплексы на основе хиральных диаминов12
1.1.2 Металлокомплексы на основе хиральных бис-оксазолинов15
1.1.3 Металлокомплексы на основе хиральных <i>N</i> , <i>N</i> '-диоксидов
1.1.4 Металлокомплексы на основе хиральных оснований Шиффа
1.1.5 Металлокомплексы на основе хиральных производных BINOL
1.1.6 Хиральные октаэдрические комплексы с асимметрическими атомами металлов 30
1.2 Механистические аспекты асимметрической реакции Михаэля
1.3 Формирование гетероциклических фрагментов в ходе постадийного синтеза 53
1.3.1 Асимметрический синтез азотсодержащих гетероциклов
1.3.1.1 Пятичленные азотсодержащие гетероциклы
1.3.1.1.1 Пирролидины и пирролидин-2-оны
1.3.1.1.2 Пирролины
1.3.1.2 Шестичленные азотсодержащие гетероциклы72
1.3.1.3 Полициклические азотсодержащие гетероциклы76
1.3.2 Асимметрический синтез кислородсодержащих гетероциклов
1.4 Формирование гетероциклических фрагментов в ходе каскадных превращений 89
1.4.1 Азотсодержащие гетероциклы90
1.4.2 Кислородсодержащие гетероциклы
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
2.1 Исследование каталитической активности комплексов металлов
2.2 Квантово-химическое моделирование и экспериментальное исследование механизма асимметрической реакции Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений
2.3 Асимметрический синтез 3,4-дизамещенных γ-бутиролактонов и (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-фенил-3- оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она на основе хиральных аддуктов Михаэля
2.4 Асимметрический синтез пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2 <i>H</i> -
пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных аддуктов β -кетофосфонатов и
нитроолефинов
2.4.1 Асимметрическое присоединение по Михаэлю β-кетофосфонатов к
нитроолефинам
2.4.2 Разработка методов получения нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых
кислот на основе хиральных ү-нитрокетофосфонатов
2.4.3 Разработка методов получения нерацемических тетрагидро-2 <i>Н</i> -
пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных ү-нитрокетофосфонатов
2.5 Асимметрический синтез 4,5-дигидрофуранов 5-экзо-тет-циклизацией хиральных

аддуктов Михаэля с α-бромнитроолефинами	146
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	159
3.1 Общие сведения	159
3.2 Синтез исходных соединений	159
3.2.1 Синтез хиральных азотсодержащих лигандов и никелевых комплексов на их	
основе	159
3.2.2 Синтез доноров и акцепторов Михаэля	163
3.2.2.1 Синтез <i>β</i> -кетофосфонатов	163
3.2.2.2 Синтез адамантилсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений	170
3.2.2.3 Синтез непредельных нитропроизводных	171
3.3 Расчет энергетического профиля Ni(II)-катализируемой асимметрической реакции	I
Михаэля	176
3.4 Асимметрический синтез ү-лактонов на основе хиральных аддуктов Михаэля	179
3.4.1 Синтез хиральных ү-нитроэфиров	179
3.4.2 Синтез хиральных 2-замещенных 4-этокси-3-(этоксикарбонил)-4-оксобутановых	
кислот	181
3.4.3 Синтез хиральных ү-лактонов	184
3.5 Асимметрический синтез пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2 <i>H</i> -	
пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных ү-нитрокетофосфонатов	187
3.5.1 Асимметрическое присоединение по Михаэлю <i>β</i> -кетофосфонатов к нитроолефинам	187
3.5.2 Разработка методов получения нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых	
кислот на основе хиральных γ-нитрокетофосфонатов	192
3.5.3 Разработка методов получения нерацемических тетрагидро-2 <i>H</i> -	
пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных у-нитрокетофосфонатов	200
3.6 Асимметрический синтез 4,5-дигидрофуранов 5-экзо-тет-циклизацией	206
3.6.1 Асимметрическое присоединение по Михаэлю адамантилсодержащих 1,3- дикарбонильных соединений и β-кетоэфиров, β-кетофосфонатов к α-бромнитроолефинам	206
3.6.2 Асимметрический синтез 4,5-дигидрофуранов 5-экзо-тет-циклизацией	
хиральных аддуктов Михаэля с α-бромнитроолефинами	213
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	220
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	221
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	223

введение

Актуальность работы.

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

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

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



<u>Цель и задачи научного исследования.</u> Цель работы заключалась в разработке каскадных и постадийных методов стереоселективного синтеза полифункциональных кислород- и азотсодержащих гетероциклов на основе хиральных аддуктов Михаэля.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

 поиск эффективных металлокомплексных катализаторов асимметрического присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроолефинам;

– расчет энергетического профиля и геометрии переходных состояний для асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексами металлов;

 исследование реакций 1,3-дикарбонильных соединений и β-кетофосфонатов с нитроолефинами в присутствии наиболее эффективных катализаторов; синтез нерацемических аддуктов Михаэля как ключевых полупродуктов в стереоселективном синтезе кислород- и азотсодержащих гетероциклов;

 – разработка методов получения нерацемических у-лактонов путем асимметрического присоединения по Михаэлю – реакции Нефа – восстановления/лактонизации; – разработка методов асимметрического синтеза пирролидин-3-илфосфоновых кислот
 путем восстановительной циклизации 4-нитро-1-оксо-1,3-диарилбутан-2-илфосфонатов –
 продуктов присоединения β-кетофосфонатов и нитроолефинов;

– разработка методов синтеза тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе каскадных превращений Анри/полуацетализации (2*S*,3*R*)-диметил(1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил)фосфоната;

– разработка методов стереоселективного синтеза 4,5-дигидрофуранов путем 5-*экзо-тет*циклизации хиральных аддуктов Михаэля с α-бромнитроолефинами.

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработаны эффективные методы стереоселективного синтеза нерацемических пяти- и шестичленных кислород- и азотсодержащих гетероциклов на основе постадийных и каскадных

превращений продуктов асимметрической реакции Михаэля, катализируемой легкодоступным и недорогим комплексом – бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диаминκ²N,N'](дибромо)никелем. Разработанные методы получения нерацемических гетероциклов из аддуктов Михаэля позволяют синтезировать хиральные 3,4-дизамещенные γ-бутиролактоны, пирролидин-3-илфосфоновые кислоты, тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонаты, 4,5дигидрофураны, являющиеся привлекательными объектами для биоскрининга.

<u>Личный вклад автора.</u> Представленная работа соответствует паспорту научной специальности 1.4.3 «Органическая химия». Автором работы проведен поиск и анализ литературных данных по теме исследования, проделаны эксперименты в рамках синтетической части работы по теме диссертации и осуществлено описание с интерпретацией спектральных и физических характеристик полученных соединений. Также им были установлены энантиомерные соотношения полученных нерацемических соединений методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования.

На защиту выносятся следующие положения.

– результаты исследований механизма асимметрического присоединения по Михаэлю
 1,3-дикарбонильных соединений к нитроолефинам, катализируемого комплексами Ni(II) на
 основе хиральных вицинальных диаминов;

– общий подход к синтезу оптически активных продуктов асимметрической реакции
 Михаэля адамантилсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений, β-кетоэфиров и β кетофосфонатов с нитроолефинами в присутствии металлокомплексного катализатора;

 стереоселективный синтез нерацемических γ-бутиролактонов путем однореакторного процесса на основе реакций восстановления/лактонизации хиральных 2-замещенных 4-этокси-3-(этоксикарбонил)-4-оксобутановых кислот, полученных из γ-нитроэфиров по реакции Нефа;

– разработка метода получения стереоиндивиндуальных изомеров (2*R*,3*R*,4*S*)-2,4дизамещенных пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе восстановительной циклизации (2*R*,3*S*)-3-арил-4-нитро-1-оксобутан-2-илфосфонатов;

– стереоселективный синтез полизамещенных тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе каскадной реакции Анри/полуацетализации (2*S*,3*R*)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-илфосфоната;

– стереоселективный синтез нерацемических *транс*-4,5-дигидрофуранов на основе реакции 5-*экзо*-тет-циклизации монобромзамещенных продуктов присоединения асимметрической реакции Михаэля.

<u>Достоверность полученных данных</u> обеспечена использованием совокупности современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: ЯМР спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P, ¹⁹F включая двумерные

корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, ИК спектроскопии, хромато-массспектрометрии, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Энантиомерный состав полученных соединений установлен высокоэффективной жидкостной хроматографией с хиральной стационарной фазой.

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

<u>Объекты исследования</u>: комплексы Ni(II) с хиральными вицинальными диаминами, хиральные монозамещенные диэтил-2-(2-нитроэтил)малонаты, диметил(4-нитро-1-оксо-1,3диарилбутан-2-ил)фосфонаты, диметил(1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил)фосфонат, адамантил- и фосфорилсодержащие аддукты Михаэля с α-бромнитроолефинами, а также полученные на их основе хиральные кислород- и азотсодержащие гетероциклы (γ-лактоны, пирролидины, тетрагидропираны, дигидрофураны).

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

<u>Объем и структура диссертации.</u> Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного хиральным комплексам металлов, применяемых в асимметрической реакции Михаэля, а также каскадным и постадийным методам получения хиральных кислороди азотсодержащих гетероциклов на основе данной реакции, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 263 страницах,

содержит 16 таблиц, 28 рисунков, 4 схемы. Список цитируемой литературы включает 498 источников.

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

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Реакция сопряженного присоединения по Михаэлю – это фундаментальный способ создания углерод-углеродных связей в синтетической органической химии. Эта реакция представляет собой присоединение нуклеофила к β-углероду электронодефицитного олефина, что приводит к образованию резонансно-стабилизированного аниона, который после протонирования или последующей обработки другим электрофилом дает конечный продукт присоединения.

Первый пример рассматриваемой нами реакции был описан в 1887 году Артуром Михаэлем [2]. Широкий ряд соединений может участвовать в реакции в качестве нуклеофилов или электрофилов (доноры и акцепторы Михаэля), что многократно увеличило использование реакции Михаэля, как синтетического инструмента образования С–С связи. Общий процесс реакции присоединения по Михаэлю можно описать с помощью трех стадий: (1) активация пронуклеофила с образованием енолята или других родственных нуклеофильных частиц, таких как простой силиленоловый эфир или енамин; (2) сопряженное присоединение; (3) присоединение второго электрофила (протон является наиболее часто встречающимся электрофилом), который реагирует с резонансно-стабилизированным анионом, образующимся в процессе сопряженного присоединения.



В зависимости от того, какой структуры берут олефин и С-Н кислоту, реакция Михаэля может протекать с образованием продукта с одним или несколькими стереогенными центрами. Это означает, что в дальнейшем можно получить высоко функционализированные, энантиомерно обогащенные соединения, если контролировать стереохимический результат реакции. Асимметрический катализ оказался высокоэффективным способом достижения стереоконтроля. Стоит сказать, что имеются преимущества, связанные с использованием субстехиометрического количества хирального катализатора по отношению к исходным реагирующим веществам с точки зрения осуществления эффективного малотоннажного

производства хиральных продуктов. Хиральный катализатор может по-разному влиять на стереохимический результат реакции Михаэля в зависимости от механизма данного процесса, природы взаимодействий реагент/субстрат/катализатор и способа расположения прохиральной поверхности акцептора Михаэля и/или донора Михаэля в пространстве относительно катализатора. Катализ асимметрической реакции Михаэля можно разделить на две основные группы в соответствии с природой хирального катализатора: металлокомплексный катализ [3-9] и органокатализ [10-21]. Первая группа катализаторов представляет собой хиральные комплексы переходных металлов, которые участвуют в активации донора Михаэля путем образования хирального енолята либо путем активации акцептора Михаэля посредством образования координационной связи между центральным атомом металла и акцептором Михаэля, или путем одновременной активации обоих компонентов. Вторая группа катализаторов представляет собой органические молекулы, которые способствуют протеканию реакции Михаэля. Многие известные органокатализаторы имеют сложную химическую структуру, что делает их менее синтетически доступными и более дорогими по сравнению с металлокомплексными катализаторами. Механизмы активации акцептора или донора Михаэля весьма разнообразны. На данный момент большинство органокатализаторов делят на две категории: те, которые активируют реагенты благодаря обратимому ковалентному связыванию, и те, которые взаимодействуют с субстратом путем образования слабых связей, например, водородных (нековалентное связывание).

1.1 Основные типы катализаторов асимметрической реакции Михаэля

Металлокомплексный катализ асимметрической реакции Михаэля начал развиваться с 1984 г. с применения комплекса Co(II) на основе оптически активного незамещенного диамина [22] (рисунок 1). Затем в 1994 г. М. Shibasaki вместе со своей научной группой демонстрируют использование лантаноидных комплексов на основе BINOL, которые успешно катализируют данную реакцию [23,24]. Применение хиральных бис-оксазолинов в 1996 г. [25] и хиральных оснований Шиффа в 1999 г. [26] в качестве лигандов привело к значительному прогрессу в развитии металлокомплексного катализа асимметрической реакции Михаэля. С данными лигандами стало возможно использовать большое количество металлов с образованием устойчивых комплексов с известной геометрией, что в дальнейшем позволило целенаправленно влиять на асимметрическую индукцию реакции, а также расширить круг реагентов [27,28]. Хиральные комплексы N,N'-диоксид – металл также были успешно использованы во многих [29]. асимметрических реакциях Михаэля E. Meggers предложил использовать В асимметрической реакции Михаэля в качестве катализаторов оптически активные октаэдрические комплексы Ru(III) и Ir(III) на основе нехиральных лигандов, в которых асимметрический центр располагается на металле [30]. Это принципиально новый класс

хиральных металлокомплексов, для получения которых не требуются оптически активные лиганды, в отличие от ранее используемых катализаторов в асимметрических процессах. При использовании данных катализаторов в асимметрической реакции Михаэля были получены отличные результаты в энантиоселективности [31-34]. Основная хронология развития металлокомплексных катализаторов, которые применялись/применяются в асимметрической реакции Михаэля с образованием новой С-С связи, представлена на рисунке 1 [7]. В данном обзора будет рассмотрен чаше разделе литературного ряд всего используемых металлокомплексных катализаторов в асимметрической реакции Михаэля с образованием С-С связи.



Рисунок 1 – Хронология развития металлокомплексных катализаторов, используемых в асимметрической реакции Михаэля

1.1.1 Металлокомплексы на основе хиральных диаминов

Впервые об асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексами Co(II) на основе незамещенных хиральных диаминов, сообщил Н. Brunner и его коллеги в 1984 году. Это была присоединения по Михаэлю метил-1-оксо-2-инданкарбоксилата реакция к метилвинилкетону с получением аддукта до 66% ее [22]. Большой вклад в развитие области катализа комплексами металлов на основе хиральных диаминов был сделан научной группой D. Evans. Они опубликовали подробные исследования асимметрической реакции Михаэля между различными 1,3-дикарбонильными соединениями (малонаты, β-кетоэфиры и β-дикетоны) и многими нитроолефинами. Ими было показано, что синтетически доступные хиральные комплексы Ni(II) на основе производных *транс*-1,2-диаминоциклогексана L1-L3 являются эффективными катализаторами этой реакции [35,36]. Реакция Михаэля протекает с хорошей

энантиоселективностью (**1** до 95% *ee*). Комплексы Ni(II) применялись в энантиоселективном присоединении по Михаэлю β-кетокислот к нитроалкенам с последующим декарбоксилированием, в результате чего были получены продукты **2** с хорошими выходами и высокими значениями энантиомерного избытка (до 94% *ee*) [36].



В дальнейшем было показано, что эта методология имеет огромный синтетический потенциал для получения других энантиообогащенных полифункциональных соединений: фторсодержащих нитрокетоэфиров **3** [37,38] и нитроциклопропанов **4** [39] (D. Y. Kim и др.); нитрокетофосфонатов [40,41] и нитрокетосульфонов **5** [42] (А. Н. Резников и др.); гетероарилнитроэфиров и гетероарилнитроамидов **6** [43] (Н. W. Lam); нитроэфиров и нитрокетоэфиров **7** [44,45] (Z. Shao и др.).

Хиральные комплексы Ni(II) на основе производных 1,2-диаминоциклогексана также эффективны в асимметрической реакции Михаэля между малонатами **8** и 3-нитро-2*H*-хроменами **9** [46]. М. Капtат сообщил в 2007 г. о том, что комплекс, полученный из нанокристаллического оксида Mg(II) и (1R,2R)-1,2-дифенилэтилендиамина L4, может эффективно действовать как хиральный катализатор асимметрического сопряженного присоединения малонатов **8** к циклическим енонам **11** [47]. Позже L. W. Хи и его коллеги сообщили о комплексах Fe(III) на основе диамина L4 в качестве катализаторов для данной реакции с участием енонов в качестве акцепторов Михаэля [48].



В 2008 г. S. Kobayashi впервые показал, что комплексы щелочноземельных металлов эффективны в качестве катализаторов асимметрического присоединения по Михаэлю малонатов 8 к енонам 13 [49]. До этого времени в данном каталитическом процессе применялись только комплексы переходных металлов. Комплекс, полученный из Sr(Oi-Pr)2 и бис-сульфонамидного L6. более хирального лиганда оказался эффективным, И соответствующие аддукты были получены с высокими выходами и энантиомерными избытками (до 99% ee) [50]. Т. Ікагіуа сообщил, что комплекс L5-Ru(II) также подходит для данной реакции между малоновыми эфирами 8 и α,β-ненасыщенными циклическими кетонами 11 с образованием хиральных продуктов (до 99% ее) при низких загрузках катализатора (субстрат/катализатор до 1000) [51-55]. Конформационно жесткие циклические диамины L7 и L8 были получены научной группой С. Хіа [56] и группой С. Czekelius [57], соответственно. Комплексы Ni(II) на основе данных лигандов успешно были применены в асимметрической реакции Михаэля между малонатами 8 и нитроолефинами 15.



J. Gladysz в данной реакции предложил использовать хиральные комплексы Co(III) [**L9а**и **L9b**-Co(III)] [58-60].



В этой же реакции между 8 и 15 успешно применили комплекс L9c-Ru(II) [61].



1.1.2 Металлокомплексы на основе хиральных бис-оксазолинов

Впервые в 1991 г. бис-оксазолиновые комплексы Cu(I) и Fe(III) были использованы в асимметрической реакции циклопропанирования алкенов [62] (D. Evans и др.) и в асимметрической реакции Дильса-Альдера [63] (J. Corey и др.), соответственно. Данные работы внесли большой вклад в дальнейшее развитие асимметрического катализа. Бис-оксазолиновые лиганды получили широкое распространение в качестве бидентатных лигандов из-за их доступности и высокой энантиоселективности многих асимметрических процессов, катализируемых комплексами металлов на основе данных лигандов. В асимметрической реакции Мукаяма-Михаэля бис-оксазолиновые комплексы Cu(II) впервые были применены в качестве катализаторов [25,64]. Большое внимание в области асимметрического катализа сконцентрировано на изучении комплексов со щелочноземельными металлами в качестве комплексообразователей из-за их доступности и низкой стоимости, а также более низкой токсичности относительно комплексов переходных металлов. Так, например, соединения кальция практически не токсичные, более доступные, а элемент Са является пятым по распространенности в земной коре.



Комплексы щелочноземельных металлов на основе бис-оксазолиновых лигандов успешно применяли в асимметрической реакции присоединения по Михаэлю 1.3дикарбонильных соединений к электронодефицитным олефинам [65]. Последние работы в данном направлении были сделаны S. Kobayashi, который исследовал реакцию Михаэля между 1,3-дикарбонильными соединениями 17 и нитроалкенами 18 с использованием каталитической системы L10a-Ca(OAr)₂, где Ar = 4-MeOC₆H₄. В результате были получены продукты присоединения 19 [66]. Т. Kanger и его коллеги разработали аналогичную каталитическую систему L11-CaCl₂ для данной реакции между малонатами 17 и *а*,*β*-непредельными карбонильными соединениями 20 с образованием аддуктов Михаэля 21 [67]. В 2011 г. V. Singh и его коллеги описали эффективную каталитическую систему для асимметрического присоединения по Михаэлю малонатов 17 к *N*-оксидам 2-еноилпиридина 22, используя хиральный бис-оксазолиновый комплекс L12a-Zn(OTf)₂ в качестве катализатора [68]. В 2013 г. J. Pedro и его исследовательской группой было предложено сопряженное присоединение диметилмалоната 17 к а, β-ненасыщенным N-тозилиминам 24 в присутствии комплекса L10b-La(III). В результате данного химического превращения получены соответствующие *E*-енамины 25 [69]. Высокая энантиоселективность данной реакции наблюдалась при использовании комплексов Cu(II) на основе бис-оксазолинового лиганда L12b [70].



Комплекс Ni(II) на основе хирального бис-оксазолинового лиганда L13 обладает отличными каталитическими свойствами в асимметрической реакции присоединения по Михаэлю нитрометана к алкеноилпиразолу 26, что было показано в 2002 г. S. Kanemasa [71]. В этом же процессе был использован димедон в качестве донора Михаэля, в результате чего были получены соответствующие лактоны 28 [72,73].



D. Хи применил катализатор L14-Cu(OTf)₂ в асимметрическом присоединении по Михаэлю 2-замещенных бензофуран-3(2*H*)-онов 29 к *α*,β-непредельным кетонам 30 с получением соответствующих аддуктов 31 [74].



Циклические 1,3-дикарбонильные соединения также были исследованы как подходящие нуклеофилы для реакций сопряженного присоединения в присутствии катализатора L12a-Zn(II) [75]. В 2015 г. авторы работы [76] применили комплексы Cu(II) на основе хирального бисоксазолинового лиганда L15 в асимметрическом присоединении по Михаэлю циклического кетоэфира 32 к α , β -непредельному енону 33. Как природные, так и неприродные стероидные стероидные структуры могут быть синтезированы с помощью последующих диастереоселективных альдольных реакций, промотируемых основаниями. Примечательно, что эта каталитическая система демонстрирует большой потенциал для синтеза энантиообогащенных стероидных соединений 34 и 35.



Сопряженное присоединение нитроалканов к электронодефицитным олефинам является одним из наиболее полезных процессов в органическом синтезе и широко стало использоваться в последние годы. Комплекс Zn(II), генерируемый *in situ* из Et₂Zn и L16 был успешно применен в каталитическом асимметрическом присоединении по Михаэлю нитроалканов **36** к нитроалкенам **37** с хорошей энантиоселективностью [77]. Подобная система, включающая комплекс L17-La(III), была разработана для асимметрической реакции Михаэля между нитроалканами **36** и 2-алкеноилпиридинами **39** для получения соединений **40** с умеренными выходами и энантиомерными избытками [78]. В качестве акцепторов Михаэля в этой реакции также были использованы α' -гидроксиеноны в присутствии комплексов Mg(II) [79].



Катализаторы на основе хиральных бис-оксазолиновых лигандов также использовали для асимметрического присоединения по Михаэлю гетерилзамещенных кетонов 41 к олефинам **42**. Например, Н. Lam и электронодефицитным его коллеги описали асимметрическое присоединение 2-ацетил(аза)гетероаренов к нитроалкенам, катализируемое комплексами Ni(II) на основе лиганда L18, которое приводит к образованию соответствующих аддуктов Михаэля 43а с высокими энантиомерными избытками [80]. Данная реакция в тех же условиях протекает менее энантиоселективно при использовании β-алкилзамещенных нитроалкенов (43a 65-82% ee) по сравнению с β-арилзамещенными. В. Fu в 2016 г. показал высоко энантиоселективную реакцию присоединения по Михаэлю 2-ацетил(аза)аренов к β,βдизамещенным нитроалкенам с образованием **43b** со стереоцентром при четвертичном атоме углерода при использовании хирального комплекса Ni(II) на основе бис-оксазолинового лиганда L19 [81]. Орто-заместитель в фенильном кольце нитроалкена сильно влияет на реакционную способность, при этом никаких продуктов не наблюдается в случае о-Ме и о-МеО групп в ароматическом кольце. Позже комплекс Co(II) на основе хирального бисоксазолинового лиганда **L21** также был применен к этой реакции с образованием аддуктов **43c** с высокими выходами и энантиомерными избытками [82].



S. Kobayashi и др. применили комплексы кальция на основе бис-оксазолиновых лигандов в асимметрической реакции Михаэля, где в качестве доноров Михаэля использовались производные α-аминокислот [83-85]. Взаимодействие α,β-ненасыщенных сложных эфиров или амидов 44 с соединением 45 в присутствии хирального комплекса кальция на основе бисоксазолинового лиганда L22 приводило к образованию соответствующих аддуктов 46 с хорошими энантиомерными избытками. При использовании метилкротоната ($\mathbf{R}^1 = \mathbf{M}\mathbf{e}$) и $\alpha_{,\beta}$ ненасыщенных амидов В качестве акцепторов, наблюдались продукты [3+2] циклоприсоединения, а не предполагаемые продукты 1,4-присоединения. Более поздние исследования показали, что при использовании соединения 45 с $R^4 = t$ -Bu вместо $R^4 = Ph$ в присутствии хирального комплекса L23-Ca(O-*i*Pr)₂ наблюдалось образование только аддуктов Михаэля с высокими выходами, диастерео- и энантиомерными избытками [85]. Комплексы лиганда L24 также оказались эффективными катализаторами кальция на основе асимметрической реакции Михаэля между 44 и 48, давая соответствующие продукты присоединения 49 с высокими энантиомерными избытками [86].



С. Bolm и др. использовали бис-оксазолиновый комплекс L20-Cu(ClO₄)₂ в качестве эффективного катализатора в асимметрической реакции Мукаяма-Михаэля между 2силилоксифуранами 50 и ненасыщенными α-кетофосфонатами 51 [87].



М. Nakada и др. разработали аналогичную систему для асимметрического сопряженного присоединения силилкетентиоацеталя 53 к 54, используя комплекс Cu(II) на основе хирального бис-оксазолинового лиганда L25a в качестве катализатора [88]. Они расширили применение

данной каталитической системы на циклические α-алкилиден-β-оксофосфаты **56**, используя комплекс Cu(II) на основе хирального бис-оксазолинового лиганда **L25b** [89].



Группа Singh исследователей под руководством V. занималось изучением α,βасимметрической реакции Мукаяма-Михаэля силилоксифуранами 58 между И ненасыщенными 2-ацилимидазолами 59 в присутствии комплексов Sc(III), а также Er(III) на основе хирального PyBOX лиганда L11 [90]. При использовании данных каталитических систем реакция протекала с высокой энантио- и диастереоселективностью.



1.1.3 Металлокомплексы на основе хиральных N,N'-диоксидов

Хиральные N,N'-диоксиды – это класс конформационно гибких лигандов L26-L28, в структурах которых содержатся третичные аминооксидные и амидные группы, ответственные за координацию к металлу. Большинство этих лигандов содержит линейный алкильный спейсер, который придает им конформационную подвижность. Эти C_2 -симметричные хиральные N,N'-диоксиды могут быть легко синтезированы из доступных аминокислот и аминов. Они проявляют свойства нейтральных тетрадентатных лигандов с возможностью связывать большое количество ионов металлов с разными ионными радиусами благодаря

конформационной гибкости. Известно, что N,N'-диоксиды образуют комплексы с такими металлами, как In(III), Mg(II), Co(II), Ni(II), Fe(II), Fe(III), Cu(I), Cu(II), Ti(IV), и редкоземельными металлами (Eu(III), Gd(III), Yb(III), Sc(III), Y(III), La(III), Nd(III), Sm(III)) [91]. Комплексы на основе N,N'-диоксидов успешно применяются в асимметрической реакции Михаэля с широким кругом реагентов, благодаря разнообразию металлов, с которыми они образуют устойчивые комплексы. Комплекс Sc(III) на основе оптически активного N,N'-диоксида L26a оказался эффективным катализатором асимметрической реакции Михаэля между производными халкона 61 и малонатами 62 [92]. Данную каталитическую систему применили в реакциях 1,3-дикарбонильных соединений 64 и нитрометана с 4-оксо-4-арилбутеноатами 61 [93].



Группа руководством Х. Feng исследователей под разработала метолики металлокомплексного катализа асимметрической реакции Михаэля в присутствии комплексов Co(II) и редкоземельных металлов на основе хиральных *N*,*N*'-оксидов **L28**. Реакции с участием разных типов доноров и акцепторов Михаэля в присутствии данных катализаторов проходили с Так, высокой энантиоселективностью. высокая энантиоселективность реакции В

диметилмалоната **68** с *β*,*γ*-непредельными α-кетоэфирами **67** была достигнута с использованием комплекса Y(III) на основе хирального *N*,*N*'-диоксида **L28**с [94].



Комплекс Yb(III) на основе того же самого хирального лиганда **L28c** был использован для синтеза хиральных γ-замещенных алкилидениндол-2-онов **71** с высокими выходами и энантиоселективностью [95]. Применение комплексов Sc(III) на основе *N*,*N*'-диоксида **L28f** оказалось успешным для асимметрического синтеза γ,γ-дизамещенных бутенолидов **73** [96].

Сопряженное присоединение эфиров малоновой кислоты **75** к 1,3-енинам **74** в присутствии каталитического количества комплекса Sc(III) на основе хирального *N*,*N*'-диоксида **L28d** приводило к образованию тризамещенных 1,2-алленилкетонов **76** с высокими выходами, энантиомерными избытками [97].



Комплексы Co(II) на основе L28e, L28b и L28c также использовали в качестве катализаторов асимметрической реакции Михаэля между циклическими β -кетоамидами 77 и нитроалкенами 78, а также кетонами ацетиленового ряда 80 [98].



1.1.4 Металлокомплексы на основе хиральных оснований Шиффа

В качестве хиральных лигандов для получения металлокомплексных катализаторов используются основания Шиффа, содержащие, помимо двух атомов азота, дополнительные группы, ответственные за координацию с атомом металла, например, гидроксильные и фосфиногруппы. Также аксиально-хиральные бис-имидазолиевые катионы и свободные гидроксильные группы участвуют в стереоконтроле присоединения донора к акцептору Михаэля. В качестве металлов-комплексообразователей для получения катализаторов реакции Михаэля используются такие металлы, как Cu, Pd, Ru, Ni, Co, Mn или Zn. В самих лигандах может реализовываться центральная или аксиальная хиральность.



Хиральные симметричные основания Шиффа успешно применялись в качестве лигандов для получения металлокомплексных катализаторов, используемых в асимметрической реакции Михаэля. Особенно эффективными оказались катализаторы, представленные выше. Биметаллические комплексы были разработаны S. Matsunaga, M. Shibasaki и их коллегами [28,99,100]. Позже были применены комплексы Co(II) и Ni(II) в асимметрическом 1,4присоединении β -кетоэфиров **82** к нитроалкенам **83** и к кетонам с сопряженной тройной связью 85 [101.102]. Гомобиялерный комплекс L29-Co₂ оказался наиболее эффективным катализатором в ряду изученных комплексов металлов (включая Cu(II), Pd(II), Ni(II), Zn(II), Co(II) и лантаноиды). Катализ этим комплексом приводит к образованию аддуктов Михаэля с высокими выходами и энантиомерными избытками. Авторы предполагают, что металл М₂ выступает в роли основания Бренстеда, координируя 1,3-дикарбонильное соединение, а металл М₁ действует как кислота Льюиса, координируя нитроолефин. Затем активированный енолят атакует нитроалкен с образованием соответствующего оптического изомера продукта присоединения. Стоит еще отметить успешное применение комплексов Ru(II) на основе лиганда **L30** в асимметрической реакции Михаэля между *β*-кетоэфирами 82 И метилвинилкетоном 87 с образованием продуктов 88 с высокими выходами и хорошими энантиомерными избытками [103,104].



М. Shibasaki и др. описали реакцию асимметрического присоединения по Михаэлю замещенных оксиндолов **89** к β -арил-, β -гетероарил- и β -алкенилнитроолефинам **83** с использованием биметаллических комплексов Mn(III) на основе хирального основания Шиффа **L29**. Помимо комплекса **L29**-Mn₂, с которым были достигнуты наилучшие результаты (выход до 99%, > 30:1 *dr* и 96% *ee*), другие биметаллические комплексы на основе хиральных оснований Шиффа (такие как Cu(II), Pd(II), Ni(II), Co(II) или Zn(II)) приводили к образованию аддуктов Михаэля с умеренными выходами и с низкими диастерео- и энантиомерными избытками. Это обстоятельство указывает на то, что два атома марганца играют важную роль в достижении как высокой каталитической активности комплекса, так и стереоселективности реакции [105]. R. Peters и его научно-исследовательская группа разработали комплексы Ni(II) на основе полифункциональных оснований Шиффа **L31** и **L32**. Эти комплексы были применены в качестве катализаторов реакции между замещенными оксиндолами и

ароматическими нитроолефинами. Соответствующие аддукты Михаэля были получены с высокими выходами и до 97% *ее* [106,107].



1.1.5 Металлокомплексы на основе хиральных производных BINOL

Аксиально-хиральный BINOL и его производные нашли широкое применение в качестве лигандов, которые отлично координируются к металлам с различными ионными радиусами (Ga³⁺<Zn²⁺<Li⁺<In³⁺<Y³⁺<La³⁺). Имеются сообщения о гетеробиметаллических комплексах, которые состоят из двух или трех структур BINOL, центрального металла, который выступает в качестве кислоты Льюиса, и дополнительных катионов щелочных металлов. Структуры гетеробиметаллических комплексов на основе BINOL представлены ниже [108, 109]:



Катализ асимметрических реакций данными гетеробиметаллическими комплексами осуществляется за счет двойной активации как нуклеофилов, так и электрофилов. Основание Бренстеда– основная группа катализатора (бинафтоксид щелочного металла) активирует нуклеофилы, такие как нитроалканы и малонаты, путем депротонирования. В то же время, кислота Льюиса– металл (алюминий, галлий, индий или редкоземельный металл) активирует электрофил. Двойная активация происходит в положениях, контролируемых асимметричными структурными фрагментами хирального лиганда, поэтому нуклеофилы взаимодействуют с электрофилами строго в определенном направлении по отношению друг к другу, что приводит к высокой энантиоселективности [108].

На каталитические свойства комплексов, полученных на основе хирального 1,1'-бис(2нафтола), можно повлиять, применяя разные металлы **RE** (La(III)-Lu(III): Δ радиус \approx 0,17 Å), таким образом, меняя атомный радиус комплексообразователя и кислотность Льюиса. Используя разные катионы щелочных металлов (Li-K: Δ радиус \approx 0,62 Å), которые располагаются по периферии комплекса, подбирают нужный размер иона щелочного металла и основность Бренстеда [110]. Различные гетеробиметаллические комбинации обеспечивают совершенно разную реакционную способность и энантиоселективность, в том числе и в реакции Михаэля.

Комплексы М. Shibasaki на основе оптически активных производных 1,1'-бис(2нафтола), зарекомендовали себя как уникальный и высокоэффективный класс катализаторов [23,108,110]. Полезные каталитические свойства данных катализаторов также сделали их привлекательными для разработки промышленных процессов. Комплексы M. Shibasaki нашли промышленное применение в катализе асимметрических реакций, проводимых компаниями Actelion Pharmaceuticals, Nissan Chemicals, Hokko Chemicals, SKW Trostberg AG (в настоящее время Alzchem AG), and Sumitomo Dainippon Pharma jointly совместно Sunovion Pharmaceuticals. Научной группой M. Shibasaki была решена задача оптимизации процессов, которые включают использование биметаллического литий-алюминиевого катализатора в асимметрическом присоединении диалкилмалоната к циклическому енону [111-114]. Эта асимметрическая реакция, которая была разработана в 1990-х годах, катализируется комплексом алюминия 93. Она была улучшена за эти годы. Используемые в настоящее время соотношения катализатор/субстрат – одни из самых низких для асимметрических реакций образования углерод-углеродных связей, катализируемых комплексами металлов. Кроме того, был увеличен выход и энантиомерный избыток продукта присоединения 94 (выход 91%, >99% ее в присутствии 0.1 мол. % комплекса 93) [112,113]. Эта реакция проводилась с килограммовыми загрузками реагентов, что свидетельствует о возможности создания промышленных процессов. Указанный процесс послужил основой для энантиоселективного синтеза алкалоида (-)стрихнина (96) [114] и был применен Actelion Pharmaceuticals Ltd. в многокилограммовом масштабе [115].



Гетеробиметаллические комплексы редкоземельных и щелочных металлов на основе хиральных производных BINOL были применены как класс эффективных и универсальных [28,108]. катализаторов асимметрических процессов Они были использованы В асимметрических реакциях Михаэля, представленных в самых ранних работах [116-119]. Использование данного типа каталитических систем в асимметрической реакции Михаэля продемонстрировало огромный синтетический потенциал для синтеза энантиообогащенных 99a (M. полифункциональных соединений: Shibasaki [120]); 2-(3-И др. оксоциклогексил)малонаты 99b (Ю. Н. Белоконь и др. [121]); сложные эфиры поликарбоновых кислот 99с и кетоэфиры 99d (М. Nakajima и др. [122,123]).





1.1.6 Хиральные октаэдрические комплексы с асимметрическими атомами металлов

Все комплексы, применение которых в асимметрической реакции Михаэля мы рассматривали выше, построены на основе хиральных лигандов. Возможен другой подход к получению оптически активных комплексов, когда асимметрический центр располагается на центральном атоме металла. Е. Meggers и его коллеги разработали новый класс нерацемических октаэдрических комплексов Rh(III) и Ir(III) с хиральными атомами металлов для катализа асимметрических реакций [30,124,125], включая асимметрическое присоединение по Михаэлю. Один из вариантов получения таких оптически активных комплексов представлен ниже на примере синтеза хиральных комплексов Ir(III) [30]. Первоначально диастереоселективно получают димерный комплекс Ir(III) pau-101 в виде рацемата. Следующая реакция с (S)-4изопропил-2-(2'-гидроксифенил)-2-тиазолином (S)-102 в качестве хирального вспомогательного вещества в присутствии триэтиламина и трифлата серебра дает два диастереомерных комплекса Λ -(S)-103 и Δ -(S)-103, которые можно разделить методом хроматографии на силикагеле. Из диастереомеров Λ -(*S*)-103 и Δ -(*S*)-103 получают индивидуальных соответствующие энантиомерно чистые стабильные катализаторы Л-104 и Δ-104 путем стереоспецифического замещения лиганда (S)-102 молекулами ацетонитрила. Стоит отметить, что хиральное вспомогательное вещество можно повторно выделить с высоким выходом и без какой-либо потери энантиомерной чистоты [126]. Индивидуальный выбор хирального вспомогательного вещества зависит от металла и природы окружающих его лигандов. Помимо использования 2гидроксифенилтиазолина 2-гидроксифенилоксазолина И В качестве хиральных вспомогательных веществ, в настоящее время стали применять легкодоступные аминокислоты, такие как пролин, α-метилпролин, серин, и β-фенилаланин, что положительно скажется на создании экономически выгодных крупномасштабных синтезов оптически активных соединений [30].





Известно успешное применение комплексов Rh(III) и Ir(III) на основе нехиральных лигандов L36a или L36b в качестве катализаторов асимметрической реакции Михаэля между α,β-ненасыщенными ацилимидазолами 105 с различными донорами Михаэля, например, с кислотой Мельдрума (106). Соответствующие аддукты 107 были получены с высокими выходами и энантиомерными избытками [127,128]. Известно применение α-броммалоната 108 в качестве донора Михаэля в сопряженном присоединении к акцепторам Михаэля 105 в присутствии хирального комплекса Rh(III) на основе лиганда L36a с последующим превращением в хиральные производные циклопропана 109 [129]. Исследования Q. Kang и др. [130] показали, что комплекс Rh(III) на основе лиганда L37а может быть успешно использован для катализа асимметрической реакции Михаэля между α,β-ненасыщенными имидазолами 105 и *β*-кетокислотами 110 с последующим декарбоксилированием, приводящим к производным имидазола 111. В 2016 году Е. Meggers показал, что хиральный комплекс Rh(III) на основе лигандов L36а и (S)-3-амино-3-фенилпропановой кислоты (β-Phe) является эффективным катализатором асимметрического присоединения по Михаэлю а, а-дизамещенных альдегидов 112 к а, β-ненасыщенным 2-ацилимидазолам 105 с образованием соединения 113 [131]. Подобную каталитическую систему, основанную на комбинации комплекса Rh(III) и амина (лучшие результаты были получены с диэтиламином и пирролидином), применил Q. Капд для данной реакции, что позволило получить продукты присоединения 113 с высокими выходами и энантиомерными избытками [132,133].



Учитывая важность всех рассмотренных работ по синтезу энантиомерно обогащенных продуктов и разработки новых хиральных комплексов металлов, эффективных в катализе асимметрической реакции Михаэля между 1,3-дикарбонильными соединениями и электронодефицитными олефинами, мы выделили важные примеры наиболее часто используемых комбинаций лиганд-металл (таблица 1).

Nº	Автор	Хиральный лиганд	Металл	<i>ее</i> , % аддукта Михаэля
1	Sundararajan [134]	Ph N Ph OH	Al(III), Li(I)	62-94
2	Barnes [135,136]		Mg(II)	80-97

Таблица 1. Примеры наиболее часто используемых хиральных комплексов в катализе асимметрической реакции Михаэля.

3	Jørgensen [137]	Ph ^O N Ph	Cu(II)	62-98
4	Vallribera [138]		Eu(III), La(III), Yb(III), Sc(III)	22-100
5	Hasegawa [72,73]	O N N Ph Ph	Ni(II)	70-100
6	Reiser [139]	$ \xrightarrow{O} \stackrel{H}{\underset{N}{\bigvee}} \stackrel{N}{\underset{N}{\bigvee}} \stackrel{O}{\underset{N}{\bigvee}} $	Cu(II)	81-100
7	Cristoffers [140]	, ^{NH} 2	Ni(II)	2-91
8	Evans [35,36]	NHBn ,'' _{NHBn}	Ni(II)	87-95
9	Ikariya [52,141,142]	Ph, NSO ₂ R Ph NH ₂	Ru(II), Ir(II)	70-100
10	Feng [92-96,98]	$ \begin{array}{c} $	Yb(III), Sc(III), Y(III), Co(II)	75-98
11	Sasai [143], Shibasaki [112]	ОН ОН	Al(III)	78-91



1.2 Механистические аспекты асимметрической реакции Михаэля

Существует три случая образования хиральной молекулы при участии в асимметрической реакции Михаэля соединений следующего типа: (1) прохиральный донор Михаэля, (2) прохиральный акцептор Михаэля или (3) прохиральный донор и акцептор Михаэля. В случае (1) и (2) хиральный катализатор должен способствовать протеканию реакции с высокой энантиоселективностью. В случае (3) ситуация сложнее, так как оба субстрата, участвующие в реакции Михаэля, являются прохиральными, что приводит к образованию диастереомеров. Катализатор должен обеспечить высокую энантиоселективность и, в лучшем случае, диастереоселективность химического процесса, хотя на последнее влияет очень много факторов, главным из которых является термодинамическая стабильность продукта.

(1)
$$R^{1} \xrightarrow{EWG^{1}} EWG^{2} \xrightarrow{KUPAJEHEM} R^{1} \xrightarrow{EWG^{1}} EWG^{2}$$

Требуется контроль энантиоселективности реакции



реакции

Хиральные комплексы металлов широко используются для катализа реакции Михаэля. Существует два основных типа металлокомплексов с разным принципом катализа

асимметрической реакции Михаэля. Первый тип металлокомплексов используется для енолизации карбонильных соединений или родственных СН-кислот с образованием хиральных енолятов металла, которые затем вступают в реакцию с акцептором Михаэля. Второй тип хиральных катализаторов способствует протеканию реакции Мукаямы-Михаэля, в которой производное силилового эфира енола участвует в качестве донора Михаэля, который реагирует с акцептором Михаэля, активированным комплексообразованием с хиральной кислотой Льюиса.

Реакция Михаэля, в которой происходит активация донора в результате образования оптически активной енольной формы с помощью хирального комплекса металла – это наиболее распространенный случай. В этом случае используются СН-кислоты, которые обладают высокой кислотностью и требуется субстехиометрическое количество слабого основания, чтобы способствовать депротонированию СН-кислоты с образованием необходимого комплексного енолята. Таким образом, β -кетоэфиры, малонаты, β -кетоамиды, нитроацетаты, β кетофосфонаты, β-кетосульфоны и другие родственные соединения являются подходящими пронуклеофилами в реакции Михаэля с широким рядом электронодефицитных олефинов. Более слабые СН-кислоты (кетоны, сложные эфиры, нитрилы, амиды) обычно не подходят для этой реакции, потому что эти пронуклеофилы должны активироваться сильным основанием, что приводит к образованию некомплексных енолятов. Кроме того, они не способны протонировать продукт сопряженного присоединения из-за низкой кислотности, что препятствует возобновлению каталитического цикла. Также стоит сказать, что еноляты, которые образуются в результате обработки сильными основаниями, обладают высокой реакционной способностью, в результате чего протекает конкурентная некаталитическая реакция Михаэля, приводящая к образованию рацемического продукта.

Ниже рассмотрена схема каталитического цикла асимметрической реакции Михаэля в присутствии металлокомплексного катализатора. Частные различия обусловлены природой металла, структурой хирального лиганда, разной способностью реагентов координироваться к металлу, а также возможностью молекулы растворителя располагаться в координационной сфере металла, что часто влияет на каталитическую активность комплекса. Депротонирование *β*-кетопроизводного **115** приводит к образованию енолята, который координируется к металлу хирального комплекса 114. Активированный хиральный нуклеофил 116 присоединяется к молекуле электронодефицитного олефина 117. Дальнейшее протонирование 118 СН-кислотой 115 приводит к образованию продукта 119 и хирального енолята 116, который возобновляет В образуется каталитический процесс. результате сопряженного присоединения конфигурационно стабильный стереоцентр продукта 119.


Ниже представлена схема каталитического цикла альтернативного варианта асимметрической реакции Михаэля. Впервые рацемический вариант этой реакции предложил Мукаяма в 1974 году. Обычно ее называют реакцией Мукаямы-Михаэля. В этом варианте 1,4сопряженного присоединения производное силилового эфира енола используется в качестве активного донора Михаэля, который вступает в реакцию с а, β-ненасыщенным карбонильным соединением или родственным соединением в присутствии хиральной кислоты Льюиса. В этом процессе металлический центр, который выступает в качестве кислоты Льюиса, не только координирует акцептор Михаэля, но и снижает энергию его НСМО, ускоряя реакцию за счет данного эффекта. По этой причине в большинстве случаев используется модифицированный вспомогательной группой акцептор Михаэля, способный образовывать стабильный комплекс с хиральной кислотой Льюиса посредством хелатирования. Это также позволяет лучше контролировать геометрию переходного состояния в процессе образования связи С-С.

37



Геометрия переходного состояния определяет конфигурацию образующегося стереоцентра аддукта Михаэля. Существует много примеров высоко энантиоселективных реакций Михаэля, катализируемых комплексами металлов, где обычно используют α,β ненасыщенные карбонильные соединения, *а*,*β*-ненасыщенные сложные эфиры, нитроолефины и родственные им соединения в качестве акцепторов Михаэля. Это говорит о том, что данные акцепторы Михаэля способны координироваться к кислоте Льюиса, образуя более предпочтительное и хорошо организованное переходное состояние. Это является одним из факторов, влияющих на формирование строго определенной конфигурации важных стереоцентра продукта присоединения.

При разработке металлокомплексного катализатора, способствующего высокой энантиоселективности реакции Михаэля, необходимо учитывать следующие особенности. Первое, это природа металла, выступающего в качестве комплексообразователя и активирующего исходные субстраты, обеспечивая высокую скорость каталитической реакции по отношению к скорости некаталитического превращения. Второе, это геометрия и природа хирального лиганда, что также сильно влияет на конфигурацию образующегося во время реакции комплекса катализатор-субстрат, который должен иметь строго определенную геометрию. Дальнейшее его взаимодействие с акцептором Михаэля предпочтительно должно

идти через одно диастереомерное переходное состояние, что приводит к образованию одного энантиомера аддукта Михаэля. По этой причине большинство используемых хиральных лигандов часто обладает симметрией C_2 для уменьшения числа возможных диастереоизомерных переходных состояний. Рассмотрим основные механизмы асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексами металлов. При этом более подробно остановимся на геометрии переходного состояния. Рассмотрим факторы, которые влияют на данную геометрию, что приводит к изменению селективности каталитического процесса.

Бис-оксазолиновые лиганды оказались наиболее полезным классом соединений для асимметрического катализа широкого круга органических реакций, в том числе реакции Михаэля, из-за их способности координироваться с большим количеством металлов [27,145-147]. Полученные хиральные комплексы имеют ось C_2 (рисунок 2), что приводит к образованию минимального числа диастереомерных переходных состояний в асимметрической реакции Михаэля [148]. Значительное количество полученных к настоящему времени данных РСА комплексов бис-оксазолин – металл и, особенно, комплексов бис-оксазолин – металл – субстрат в сочетании с экспериментально полученными данными по асимметрической индукции позволили создать надежную механистическую картину лля многих асимметрических реакций, в том числе и реакции Михаэля.



M = Cu, Mg, Ni, Zn, Pd, Fe и др.

Рисунок 2 – С₂-симметричные комплексы металл-бис(оксазолин)

Известны комплексы со стехиометрией металл : бис-оксазолин 1:1, 1:2 и 1:3. В литературе встречается упоминание об успешном применении в катализе асимметрической реакции Михаэля только комплексов со стехиометрией 1:1, остальные приводят к низкой энантиоселективности. Наиболее успешно используются в асимметрической реакции Михаэля бидентатные бис-оксазолиновые лиганды **L38** [87,88,149,150], а также тридентатные, такие как

пиридин-бис-оксазолины L42, L43 [86.90,138,149,151-159] и трис-оксазолины L44, L45 [160-162]. Существуют пентадентатные бис-оксазолиновые лиганды L46, имеющие в своей структуре дополнительное количество донорных атомов. Данные лиганды демонстрируют богатую координационную химию [163-166], но они не используются в катализе асимметрической реакции Михаэля. Следует также отметить, что в данной реакции применялись бидентатные лиганды, несущие только один оксазолиновый фрагмент и другую функциональную группу: фосфинооксазолины L39 [146.167.168]. донорную гетероарилоксазолины L40 и L41 [169]. В этом разделе литературного обзора будут рассмотрены комплексы металл-бис(оксазолин) с соотношением 1:1 и их влияние на асимметрическую реакцию Михаэля в зависимости от их координационной геометрии.





Общее количество лигандов в бис-оксазолиновых комплексах может составлять от трех до шести; таким образом, на координацию субстрата, молекулы растворителя или противоаниона (из соли металла) остается от двух до четырех координационных вакансий. Тип геометрии комплекса, который будет присутствовать в растворе, зависит от многих факторов (среда, радиус иона металла, угол прикуса лиганда, природа субстрата и др.) и может оказывать влияние на стереохимический результат реакции Михаэля.

Возможны две основные геометрии для тетракоординированных бис-оксазолиновых комплексов: искаженная плоскоквадратная, что характерно для комплексов Cu(II), и искаженная тетраэдрическая, что характерно для комплексов Ni(II), Fe(II), Ru(II) и особенно для комплексов Zn(II), Mg(II) [27]. Причиной энантиодивергенции при использовании комплексов с бис-оксазолиновыми лигандами одинаковой абсолютной конфигурации может быть изменение геометрии комплексов катализатор-субстрат. Это связано с тем, что при переходе от плоскоквадратной к тетраэдрической конфигурации комплекса происходит поворот плоскости координации субстрата на 90°, сопровождающийся перемещением его доступной грани из экранированной лигандом области в неэкранированную [170]. Очень наглядно это продемонстрировали G. Desimoni [27,171] и D. Evans [172] на примерах катализа этими комплексами асимметрической реакции Дильса-Альдера. Такие же закономерности изменения стереодифференциации наблюдаются в асимметрической реакции Михаэля при использовании бис-оксазолиновых комплексов Cu(II) и Zn(II). Например, исследования реакции Михаэля между 4-гидроксикумарином 120 с метил (Е)-оксо-4-фенилбут-3-еноатом 121 показало, что использование оптических антиподов L19 и L19' с Zn(OTf)₂ и Cu(OTf)₂ соответственно приводит к преимущественно большему образованию (S)-изомера продукта 122 (Таблица 2) [137].



Таблица 2. Асимметрическое присоединение 4-гидроксикумарина **120** к непредельному α-кетоэфиру **121** в присутствии бис-оксазолиновых комплексов Cu(II) и Zn(II).

MXa	Пиганц	Среда реакции	Геометрия	ее, % (абс.
IVIZX2	Jimang	Среда реакции	комплекса	конфигурация)
			искаженная	
Cu(OTf) ₂	L19'	Et ₂ O	плоскоквадратная	77 %, (<i>S</i>)- 122
Zn(OTf) ₂	L19	Et ₂ O	искаженная	рацемат-122
Zn(OTf) ₂	L19	CH ₂ Cl ₂	тетраэдрическая	25 %, (S)- 122

К сожалению, отсутствуют данные РСА для комплекса, образующегося при активации субстрата 121 катализатором (R,R)-Ph-Box L19' – Cu(OTf)₂. Однако имеются данные для комплекса 123, полученного D. Evans и его научной группой при исследовании реакции Мукаямы-Михаэля между β -замещенными алкилиденмалонатами с силилкетен-ацеталем [173,174] (рисунок 3). Это первый пример кристаллографической характеристики активируемого 1,3-дикарбонильного субстрата, связанного с бис-оксазолиновым комплексом Cu(II). Можно считать, что бидентатные субстраты формируют искаженную плоскоквадратную геометрию при связывании с бис-оксазолиновым комплексом Cu(II). То же самое наблюдается при активации субстрата 121 комплексом (R,R)-Ph-Box L19' –Cu(OTf)₂, в результате чего это позволяет осуществлять атаку нуклеофила 120 с менее затрудненной лигандом области пространства (*Si*-атака), что согласуется с энантиоселективностью реакции [137] (рисунок 4).



Рисунок 3 – ORTEP-диаграмма [Cu(t-Bu-Box)•(алкилиденмалонат)](SbF₆)₂ 123



Рисунок 4 – Схематическая иллюстрация асимметрического присоединения 120 к 121 в присутствии комплекса (*R*,*R*)-Ph-Box L19' – Cu(OTf)₂

При использовании Zn(OTf)₂ с лигандом L19 активация субстрата 121 приводит к образованию искаженной тетраэдрической геометрии. В результате, атака нуклеофила 120 происходит с менее затрудненной лигандом области пространства (*Si*-атака), что согласуется с энантиоселективностью реакции [137] (рисунок 5). Следовательно, при переходе от плоскоквадратной к тетраэдрической конфигурации комплекса путем целенаправленного выбора соответствующего металла становится возможным получение антипода продукта реакции Михаэля с использованием бис-оксазолиновых лигандов с одинаковой абсолютной конфигурацией.

Искаженная тетраэдрическая геометрия



Рисунок 5 – Схематическая иллюстрация асимметрического присоединения 120 к 121 в присутствии комплекса (*S*,*S*)-Ph-Box L19 – Zn(OTf)₂

Такое же изменение в энантиоселективности наблюдается в асимметрической реакции Мукаямы-Михаэля между 3-(2-алкеноил)оксазолидиноном **124** и 2-(триметилсилилокси)фураном **125**, катализируемой комплексами бис-оксазолин-металл со структурами, которые были рассмотрены выше. В таблице 3 представлены результаты, подтверждающие этот факт: катализаторы, полученные из (R,R)-Ph-Box **L19**' с солями Mg(II), Ni(II) или Zn(II) (искаженная тетраэдрическая геометрия), и катализатор, полученный из (S,S)-t-Bu-Box и Cu(OTf)₂ (искаженная плоскоквадратная геометрия), которые включают лиганды с противоположными конфигурациями, приводят к такой же энантиоселективности, в результате чего преимущественно образуется (S,S)-**126** (**таблица 3**, строки 2, 3, 4 против 1) [159,175].



Таблица 3. Асимметрическая реакция Мукаямы-Михаэля между 2-(триметилсилилокси)фураном **125** и 3-(2-алкеноил)оксазолидиноном **124** в присутствии бисоксазолиновых комплексов

N⁰	MX_2	Лиганд	анти/син	ee, %	Абс. конфигурация
1	Cu(OTf) ₂	L20	10.5/1	92	(S,S)
2	Ni(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	L19'	4.6/1	32	(S,S)
3	$Zn(ClO_4)_2 \bullet 6H_2O$	L19'	>99/1	31	(S,S)
4	Mg(ClO ₄) ₂	L19'	5.7/1	20	(S,S)
5	$Co(ClO_4)_2 \bullet 6H_2O$	L19'	>99/1	0	рацемат
6	Sc(OTf) ₃ •6H ₂ O	L19'	>99/1	0	рацемат
7	Ce(OTf) ₃ •6H ₂ O	L19'	>99/1	0	рацемат

При использовании комплексов Co(II), Sc(III) и Ce(III) (**таблица 3**, строки 5-7) получается рацемат *анти*-**126** [159], что говорит о том, что координация 3-(2алкеноил)оксазолидинона **124** к этим металлам осуществляется с доступной области пространства для свободной атаки донора Михаэля **125** как с *Si*, так и *Re* стороны алкена.

Влияние на энантиоселективность асимметрической реакции возможно не только при варьировании металла в бис-оксазолиновом комплексе, но и при изменении структуры самого лиганда. Если рассмотреть структуры комплексов **127** и **128**, то можно заметить, что искажение плоскоквадратной геометрии комплекса **127** с *трет*-бутильными заместителями сильнее, чем искажение аналогичного комплекса с фенильными группами **128** (**рисунок 6**, **таблица 4**, строки 1 и 2). Неочевидной оказалась координация молекул воды со стороны фенильных групп комплекса **128**, в отличие от ожидаемой координации молекул воды в **127**. Эту же тенденцию

можно обнаружить в структурах [Cu((*S*,*S*)Ph-Box)•129](SbF₆)₂ и [Cu((*S*,*S*)-*t*-Bu-Box)•129](SbF₆)₂ (таблица 4, строки 3 и 4) [170].



 $Cu(SbF_{6})_{2} \cdot (S,S) - t - Bu - Box \cdot 2H_{2}O(127)$ $Cu(SbF_{6})_{2} \cdot (S,S) - Ph - Box \cdot 2H_{2}O(128)$

Рисунок 6 – Структуры комплексов 127 и 128, подтвержденные методом РСА (С-черный, Nсветло-серый, О-красный, Си-синий; SbF₆ и атомы водорода для визуальной ясности отсутствуют)

Существует пример проявления противоположной асимметрической индукции в реакции Мукаямы-Михаэля между бензилиденмалонатом **129** и силилкетен-ацеталем **130** при использовании бис-оксазолиновых комплексов, полученных из Cu(SbF₆)₂ и двух лигандов **L19** и **L20** с одинаковой абсолютной конфигурацией (**рисунок 7**) [174,176].



Рисунок 7 – Структуры комплексов [Cu((*S*,*S*)-Ph-Box)•129](SbF₆)₂ и [Cu((*S*,*S*)-*t*-Bu-Box)•129](SbF₆)₂ (С-черный, N-светло-серый, О-красный, Н-белый, Сu-синий, С (Ph-группы 129)-розовый; SbF₆ и атомы водорода для визуальной ясности отсутствуют)

Ас-оксазолин							
	R O O	N⁰	Лиганд	(X) ₂	$ heta_1/ heta_2$	лит.	
		1	L19	(H ₂ O) ₂	79/66	[173]	
	θ_2 Cu P	2	L20	(H ₂ O) ₂	52/50	[177]	
	$\mathbf{X} = \mathbf{\theta}_{l} \mathbf{X}$	3	L19	129	90/85	[174]	
	R = Ph, t-Bu	4	L20	129	79/75	[176]	

Таблица 4. Степень искажения плоскоквадратной геометрии комплексов Cu(II)-бис-оксазолин

Стоит отметить, что на геометрию бис-оксазолиновых комплексов, помимо самого бисоксазолина, большое влияние оказывают более простые лиганды, такие как анионы солей металлов, вода, молекулы органического растворителя, способные координироваться к металлу. Так наличие О-донорных лигандов приводит к тенденции образования плоскоквадратной геометрии [170].

Пентакоординированные бис-оксазолиновые комплексы могут быть представлены в виде двух геометрических структур: тетрагонально-пирамидальной (**B**-**D**) и тригональнобипирамидальной (**A**) (**рисунок 8**). Если реакции идут через тригонально-бипирамидальное переходное состояние, то данная геометрия не способствует протеканию асимметрической реакции [170]. Напротив, тетрагонально-пирамидальная конфигурация реализуется во многих каталитических процессах с участием пиридин-бис-оксазолиновых, трис-оксазолиновых и азабис-оксазолиновых лигандов [170].



Рисунок 8 – Обобщенная модель участия тригонально-бипирамидальных (А) и тетрагональнопирамидальных (B-D) интермедиатов в асимметрическом присоединении нуклеофильного субстрата

Реализация тетрагонально-пирамидальной геометрии комплекса, состоящего из тридентатного оксазолинового лиганда (L47a-c либо L48), была зафиксирована в случае использования меди(II) в качестве комплексообразователя в асимметрическом присоединении по Михаэлю индола 132 к активированному бензилиденмалонату 133 [139,161,162,178,179].

47



Тетрагонально-пирамидальный комплекс Cu(II) был охарактеризован для трисоксазолинового лиганда L47a [180]. Интересно, что в комплексе [Cu^{II}(*i*-Pr-trisox)(κ^2 -*O*,*O*'-MeCOCHCOOEt)]⁺(BF₄)⁻ (135) только два оксазолиновых гетероцикла координируется к металлу (**рисунок 9**), хотя было также показано, что для родственных комплексов цинка [181] и скандия [182] все три оксазолина взаимодействуют с металлическим центром.



Рисунок 9 – ORTEP-диаграмма [Cu^{II}(*i*-Pr-trisox)(κ^2 -*O*,*O*'-MeCOCHCOOEt)]⁺(BF₄)⁻ (135)

Эти результаты способны объяснить высокую эффективность комплексов Cu(II)– трисоксазолин, используемых в качестве хиральных кислот Льюиса, в асимметрической реакции Михаэля индола **132** с алкилиденмалонатом **133** [179,183]. Третий гетероцикл трис-оксазолина координируется к меди в апикальном положении гораздо слабее, чем остальные оксазолиновые гетероциклы лиганда, находящиеся в экваториальном положении. Он выступает лабильным фрагментом лиганда, который может стабилизировать геометрию катализатора за счет дополнительной координации к металлу. Следует отметить, что карбонильные группы активируемого субстрата имеют большую способность координации к металлу и занимают экваториальные позиции в плоскости комплекса, в то время как менее прочно связанный с центральным атомом металла трифлат-анион находится в апикальном положении [180].

Экспериментальные работы J. Zhou и его исследовательской группы в асимметрическом катализе представленной выше реакции Михаэля хиральными трис-оксазолиновыми комплексами Cu(II) показали возможность повлиять на абсолютную конфигурацию продукта и энантиоселективность реакции, изменяя координационное число меди, сменив среду протекания реакции (таблица 5) и соотношение CuX₂/трис-оксазолин (таблица 6) [178].



Таблица 5. Влияние среды на энантиоселективность реакции Михаэля, катализируемой трис-оксазолиновым комплексом Cu(II)

			CuX_2					
No F		астворитель	Cu(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O			Cu(OTf) ₂		
512			Выход, %	Абс. конфигурация 138	ee %	Выход, %	Абс. конфигурация 138	ee %
1	61	ΤΓΦ	10	S	82	5	S	81
2	ıdифЄ	Et ₂ O	90	S	29	84	S	10
3		MeOH	88	S	50	90	S	48
4	рты	EtOH	100	S	82	90	S	63
5	Спи	<i>i</i> -BuOH	100	S	87	99	S	90
6		изопентанол	45	S	88	41	S	91
7	н цие	CH ₂ Cl ₂	70	R	3	60	R	51
8	алоге гржан	ClCH ₂ CH ₂ Cl	73	S	5	32	R	20
9	Г <i>і</i> соде	(Cl) ₂ CHCH(Cl) ₂	-	-	-	76	R	65

Следует отметить, что реакция протекает с лучшей энантиоселективностью в спирте с более объемным алкильным заместителем (**таблица 5**, строки 4-6). Данный факт может свидетельствовать о координации молекулы спирта к меди с изменением геометрии комплекса катализатор-субстрат, благоприятно сказывающемся на энантиоселективности процесса. Эта реакция идет с образованием продукта **138** с *S*-конфигурацией при использовании растворителей, способных образовывать координационные связи с металлом (**таблица 5**,

строки 1-6). Проведение данной реакции в галогенсодержащих растворителях приводит к образованию продукта **138** с противоположной *R* конфигурацией с низкими энантиомерными избытками (**таблица 5**, строки 7-9). Одним из объяснений данного явления может служить предположение об изменении геометрии образующегося комплекса меди в различных растворителях.

Когда соотношение трис-оксазолина (*S*)-**L47а** и Cu(OTf)₂ составляет 1.2/1.0, то трисоксазолин и малонат координируются к меди с образованием искаженной тетрагональнопирамидальной геометрии, в результате чего присоединение нуклеофила со стороны *Si*поверхности малоната является менее выгодной (**рисунок 10**, **A**), т.к. третий оксазолиновый гетероцикл другой молекулы лиганда координируется к меди в апикальном положении. Когда соотношение трис-оксазолина (*S*)-**L47a** и Cu(OTf)₂ составляет 1.0/1.5, то трис-оксазолин является бидентатным. Вместе с трифлатной группой и малонатом данный лиганд координируется к меди с образованием тетрагонально-пирамидальной геометрии (**рисунок 10**, **B**). Изменение в энантиоселективности данной реакции при разных соотношениях трисоксазолина (*S*)-**L47a** и Cu(OTf)₂ представлено в таблице 6 [178].



Таблица 6. Влияние соотношения лиганд/Сu(II) на энантиоселективность реакции Михаэля, катализируемой трис-оксазолиновым комплексом Cu(II)

N⁰	(S)- L47a /Cu(II)	Выход (<i>R</i>)- 138 , %	ee, %
1	1.2/1.0	76	65
2	1.0/1.5	66	74



(S)-L47a/Cu(OTf)₂ = 1.2/1.0 (S)-L47a/Cu(OTf)₂ = 1.0/1.5

Рисунок 10 – Схематическая иллюстрация асимметрического присоединения 136 к 137 в присутствии комплекса L47a – Cu(OTf)₂

Октаэдрическая геометрия также встречается в бис-оксазолиновых комплексах. Координация бидентатного реагента к атому металла может происходить двумя способами: когда реагент занимает два экваториальных положения или одно экваториальное и одно апикальное [170].

Комплексы с пиридин-бис-оксазолиновыми лигандами в основном представлены тетраи гексакоординированными структурами. В случае рассмотренной ранее асимметрической Мукаямы-Михаэля между 3-(2-алкеноил)оксазолидиноном 124 2реакции И (триметилсилилокси)фураном 125 [159,175], катализируемой комплексами лантаноидов, таких металлов как La(III), Ce(III), Yb(III) и Eu(III), а также комплексами Co(II) и Mg(II) на основе пиридин-бис-оксазолинового L10a'. обнаружена лиганда умеренная И высокая энантиоселективность (таблица 7). В реакции, катализируемой комплексами данных металлов на основе бис-оксазолинового лиганда L19′, происходило образование рацемата 126 (таблица 3). Исключениями являются случаи с применением комплексов магния на основе лигандов L19', L20 и L10a', так как магний способен образовывать как тетраэдрические, так и октаэдрические комплексы. В данной реакции при использовании комплексов магния была обнаружена асимметрическая индукция, но авторам не удалось установить, какую геометрию имеет образующийся интермедиат при активации акцептора Михаэля.



Таблица 7. Энантио- и диастереоселективность реакции Мукаямы-Михаэля 2-(триметилсилилокси)фурана **125** с 3-(2-алкеноил)оксазолидиноном **124** в присутствии пиридин-бис-оксазолинового комплекса L10a'-MX₂

N⁰	MX_2	анти/син	<i>ee</i> , %	Абс. конфигурация
				126
1	Mg(ClO ₄) ₂	>99/1	78	(R,R)
2	Co(ClO ₄) ₂ •6H ₂ O	93/7	20	(R,R)
3	Sc(OTf) ₃ •6H ₂ O	>99/1	83	(R,R)
4	La(OTf) ₃ •6H ₂ O	>99/1	>99	(R,R)
5	Eu(OTf) ₃ •6H ₂ O	>99/1	98	(R,R)
6	Yb(OTf) ₃ •6H ₂ O	>99/1	92	(R,R)
7	Ce(OTf) ₃ •6H ₂ O	>99/1	>99	(<i>R</i> , <i>R</i>)

В таблице 7 (строки 4-7) приведены некоторые из наиболее успешных примеров энантиоселективного катализа Ln(OTf)₃ с лигандом L10a'. Учитывая лабильность комплексов редкоземельных металлов в растворе, точная структура активного катализатора в большинстве случаев неизвестна [184].

Исследования D. M. Barnes и P. J. Nichols асимметрической реакции Михаэля между малонатами **139** и нитроолефинами **140** в присутствии комплекса магния, полученного *in situ* из Mg(OTf)₂ и **L12a'**, с *N*-метилморфолином показали умеренные выходы и энантиомерные избытки аддуктов **141** [136,185].



Хотя имеется мало данных, указывающих на структуру интермедиата, образующегося при взаимодействии катализатора с 1,3-дикарбонильным соединением, представленной реакции, в работе предлагают октаэдрическую геометрию комплекса с координацией бисоксазолинового лиганда L12a' и енолята в плоскости, а трифлатного противоиона или молекулы воды в апикальном положении относительно металла. В этой конструкции образующийся нитронат-анион координируется к металлу с противоположного апикального положения. В случае "невыгодного" переходного состояния (рисунок 11, В) нитрогруппа испытывает стерические взаимодействия с лигандом. С другой стороны, в "выгодном" переходном состоянии (рисунок 11, А) это пространство занято атомом водорода. Эти аргументы предсказывают наблюдаемую энантиоселективность данной реакции, но авторы еще допускают образование тетраэдрической (**рисунок 11, D** и **E**) или *цис*-октаэдрической структуры (**рисунок 11, C**) [136,186]. Например, тетраэдрические переходные состояния (**D** и **E**) также правильно предсказывают наблюдаемую энантиоселективность [136].



Рисунок 11 – Возможные структуры комплекса L12a' – Mg(OTf)₂ в асимметрической реакции Михаэля между малонатами 139 и нитроолефинами 140

1.3 Формирование гетероциклических фрагментов в ходе постадийного синтеза

Гетероциклы являются основными химическими структурами большинства биоактивных природных и неприродных продуктов, являющихся основой для фармацевтических препаратов, агрохимикатов и т.д. Известны синтезы гетероциклических соединений с использованием различных эффективных методологий, основанных на металлокомплексном катализе [9,187-192]. Синтетическая доступность нерацемических полифункциональных аддуктов Михаэля, дает возможность направленного синтеза энантиомерно обогащенных гетероциклов с заданной абсолютной конфигурацией посредством минимального количества стадий.

В первом разделе литературного обзора описаны основные металлокомплексные катализаторы, применяемые в асимметрических реакциях Михаэля. Во втором разделе рассмотрены механистические аспекты реакций, катализируемых этими комплексами. Здесь мы

остановимся на химических превращениях нерацемических аддуктов Михаэля, приводящих к энантиомерно обогащенным гетероциклическим соединениям в ходе постадийного синтеза.

1.3.1 Асимметрический синтез азотсодержащих гетероциклов

Одними из наиболее распространенных гетероциклических фрагментов в фармацевтических субстанциях и природных соединениях являются неароматические пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклы, такие как пирролидины и пиперидины. Также выделяются структуры, содержащие два гетероатома в карбоциклическом кольце, такие как морфолины и пиперазины (**рисунок 12**).



Рисунок 12 – Общие структуры полизамещенных неароматических *N*-гетероциклов

Азотсодержащие полизамещенные хиральные гетероциклические структуры становятся все более востребованными химическими структурами для разработки лекарств. Недавний отчет показал, что 59% молекул, входящих в состав лекарственных препаратов, одобренных FDA, представляют собой циклические амины; пиперидины находятся на 1-м месте, а пирролидины — на 5-м месте среди одобренных препаратов [1].

1.3.1.1 Пятичленные азотсодержащие гетероциклы

1.3.1.1.1 Пирролидины и пирролидин-2-оны

Пирролидин является одним из наиболее часто встречающихся структурных фрагментов в большом количестве биологически активных алкалоидов [193-197]. Например, с момента первого выделения в 1954 году анизомицин **142** стал ценным веществом, используемым в медицине. Его применяли для лечения трихомонадного вагинита и амебной дизентерии, а также в качестве сельскохозяйственного фунгицида. Каиновая кислота **143** является мощным агонистом глутаматных рецепторов. Это определило ее важную роль в исследованиях болезни Альцгеймера, эпилепсии и других неврологических расстройств [198]. Лактацистин **144** является мощным и селективным ингибитором протеасом [199,200]. Немонаприд **145** впервые использовали в 1991 году в качестве сильнодействующего нейролептика [201].



Многие замещенные производные пирролидина, такие как клиндамицин **146**, доксапрам **147**, проциклидин **148**, обладают широким спектром биологической активности, таким как антибиотическое, антибактериальное, противогрибковое и цитотоксическое действие [202,203]. Это дает прекрасную возможность для открытия новых фармацевтических агентов.



Энантиомерно чистые полифункциональные пирролидины также нашли широкое применение в асимметрическом синтезе в качестве хиральных лигандов [204,205] и органокатализаторов [206,207].

Постоянная необходимость в эффективных методологиях получения хиральных полифункциональных пятичленных азотсодержащих гетероциклов как синтетических предшественников более сложных гетероциклических производных (**рисунок 13**) [208,209],



Рисунок 13 – Примеры получения бициклических и трициклических *N*-гетероциклов из нерацемических полифункциональных пирролидинов

привела к разработкам следующих синтетических направлений:

I) Методы циклизации предшественников пирролидинов путем образования C_1/C_5 –N связей, C_2 – C_3 связей, C_3 – C_4 связей. Если рассматривать создание C_1/C_5 –N связи в цикле, то можно сказать, что известно большое число реакций внутримолекулярного аминирования или амидирования прекурсоров алициклических аминов или амидов [210,211]. Известно получение нерацемических пирролидинов при формировании C_2 – C_3 связи, которое осуществляется через энантиоселективное внутримолекулярное замещение [212-214] и внутримолекулярное присоединение по Михаэлю [215]. Получение пирролидинов при формировании C_3 – C_4 связи возможно посредством реакции Дикмана [216,217], тандемной реакции присоединения по Михаэлю [218] и др.

Существуют различные подходы к получению хиральных прекурсоров пирролидинов:

а) использование природных энантиомерно чистых соединений (α-аминокислоты,
сахара) и дальнейшее их преобразование в целевой продукт;

b) ферментативный катализ;

с) асимметрический катализ хиральными комплексами металлов;

d) асимметрический катализ хиральными органическими соединениями (органокатализ).

Асимметрический катализ хиральными комплексами металлов является одним из перспективных направлений в получении нерацемических предшественников гетероциклов, и, в частности, пирролидинов, по сравнению с подходами a,b,d.

II) Методы циклоприсоединения

III) Методы расширения и сужения гетероцикла

IV) Преобразование сформированного гетероцикла (нуклеофильные реакции ионов пирролидиния, нуклеофильные реакции циклических имидов, нуклеофильные

присоединения/циклоприсоединения пирролидиновых нитронов, функционализация 2пирролинов).

Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки при получении полифункциональных нерацемических пирролидинов. В данной работе остановимся на рассмотрении способов получения нерацемических пирролидинов и пирролидин-2-онов посредством асимметрической реакции Михаэля как ключевой стадии, осуществляемой при катализе хиральными комплексами металлов.

Полифункциональный пирролидин 156, известный под названием ABT-546 [219], который является антагонистом эндотелина-1, был получен из нерацемического кетонитроэфира 151. D.M. Barnes и его коллеги провели асимметрическое присоединение по Михаэлю β -кетоэфира 150 к нитроолефину 149 в присутствии каталитического количества комплекса магния на основе хирального бис-оксазолинового лиганда L12a' в присутствии *N*-метилморфолина в качестве сокатализатора, в результате чего получили нерацемический продукт 151 с выходом 82% и 88% *ee* [136].



Из данного промежуточного продукта в три стадии, включая восстановление нитрогруппы и восстановительное аминирование, получали пирролидин 154 в виде соли D-винной кислоты, которую удалось кристаллизовать в виде индивидуального энантиомера (>97% *ee*) с выходом 70%. Целевое соединение **ABT-546** (156) было получено в три стадии путем превращения соли 154 в свободный амин, который алкилировали по аминогруппе *N*,*N*-дибутил-2-бромацетамидом. Полученное соединение **155** подвергли щелочному гидролизу с выходом продукта **156** в 96% [136].



Таким образом, асимметрическая реакция Михаэля была использована авторами в качестве многокилограммовом ABT-546. Чтобы ключевой стадии В синтезе дополнительно данной методологии, продемонстрировать полезность аналогично был синтезирован антидепрессант (*R*)-ролипрам (**161**) [136].



Существует похожая стратегия получения (*R*)-ролипрама. На первой стадии нитрометан реагирует с 1-(2-алкеноил)-3,5-диметилпиразолом **162** в присутствии каталитического количества комплекса Ni(II) на основе хирального лиганда **L13** с выходом продукта **163** 91%. Используемый комплекс Ni(II) получили *in situ* из Ni(ClO₄)₂•6H₂O и (*R*,*R*)-4,6-дибензофурандиил-2,2'-бис(4-фенилоксазолина) **L13** в соотношении 1:1 [71].

58



Дальнейшее восстановление соединения **163** водородом при атмосферном давлении в присутствии никеля Ренея приводит к получению соответствующего пирролидин-2-она **161** с выходом 72%. Ацилирование аминогруппы пирролидин-2-она **161** с применением ди-*трет*-бутилдикарбоната в присутствии оснований DMAP и Et₃N привело к получению производного пирролидин-2-она **164**, для которого установлен энантиомерный избыток 98% *ее*.



Тиоэфиры являются универсальными строительными блоками, которые могут быть преобразованы в альдегиды, кетоны, амиды в мягких условиях реакции. Ранее Н. Wennemers и другими была разработана органокаталитическая асимметрическая реакция Михаэля через стадию декарбоксилирования полутиоэфиров малоновой кислоты. Полученные еноляты полутиоэфиров малоновой кислоты вступали в реакцию с нитроалкенами с умеренной энантиоселективностью (73-88% *ee*), что является низким показателем для разработки методов получения фармацевтических препаратов, таких как (*R*)-ролипрам, прегабалин [220]. М.

Shibasaki и др. разработали более эффективный способ получения (S)-ролипрама 161' путем той самой реакции И при использовании тех же субстратов присутствии же в гетеробиметаллического Ni/La-(S,S)-L49 комплекса. Асимметрическое присоединение по Михаэлю полутиоэфира малоновой кислоты 165 к нитроолефину 158 в присутствии комплекса Ni/La-(S,S)-L49 и соединения 166 в соотношении 1:2 привело к получению продукта 167 с выходом 80% и 93% ее. При восстановлении полученного аддукта 167 цинковой пылью, активированной триметилхлорсиланом, в среде этанола был получен (S)-ролипрам 161' с выходом 83% и 93% ее [221].



D. Evans и др. провели асимметрическую реакцию Михаэля между сложным эфиром малоновой кислоты **168** и ∞ -нитростиролом **169** в присутствии каталитического количества хирального комплекса L1-Ni(II). В результате данной реакции был получен γ -нитроэфир **170** с высоким выходом 92% и энантиомерным избытком 93% в виде двух диастереомеров. Восстановление нитрогруппы γ -нитроэфира **170** с помощью NaBH₄ в присутствии хлорида Ni(II) сопровождалось последующей реакцией циклизации по более реакционноспособной сложноэфирной группе CO₂Ph с получением термодинамически более стабильного *mpaнс*- γ -лактама **171** в виде единственного диастереомера. Стереоселективное получение *mpaнс*-изомера **171** указывает на то, что эпимеризация стереогенного центра в α -положении протекает легко в условиях реакции восстановления [36]. Представленный способ получения хиральных пирролидин-2-онов является достаточно эффективным методом, так как применяются экономически и синтетически более доступные доноры и акцепторы Михаэля. Используется дешевый комплекс L1-Ni(II), который применяется в низких количествах (2 мол. %) по сравнению с представленными выше катализаторами, загрузка которых варьируется от 5-10 мольных %.



выход 85%, 93% ее

Похожая стратегия синтеза у-лактамов применялась для получения антиконвульсанта бриварацетама, применяемого в терапии эпилепсии. В качестве ключевой сталии осуществлялась асимметрическая реакция Михаэля между диэтилмалонатом 157 и 1нитропент-1-еном 172 в присутствии каталитического количества комплекса L1-Ni(II). Это позволило получить продукт 173 с асимметрическим центром нужной конфигурации, который остается неизменным на более поздних этапах синтеза. Авторы работы отмечают, что основной задачей является обеспечение высокого энантиомерного избытка (R)-изомера 173 путем поиска эффективных катализаторов Михаэля. Наиболее хиральных реакции высокая энантиоселективность в реакции диэтилмалоната с 1-нитропент-1-еном была достигнута при использовании комплекса L50-Ni(II) (173, 91% ее). Однако скорость реакции Михаэля в этом случае была ниже, чем при использовании комплекса L1-Ni(II) (173, 87% ee) [222].



Полученный у-нитроэфир 173 использовали для синтеза прекурсора бриварацетама 176. Восстановление соединения 173 водородом в присутствии никеля Ренея приводило к смеси

двух диастереомеров 174 и 174'. Последующий гидролиз данных соединений в присутствии основания в водно-органической среде привел к образованию смеси (3*R*,4*R*)- и (3*S*,4*R*)-4-пропилпирролидин-2-он-3-карбоновых кислот 175 и 175'. Декарбоксилирование смеси кислот привело к получению (4*R*)-4-пропилпирролидин-2-она 176 – прекурсора бриварацетама [222], из которого затем получают бриварацетам 177 [223].



Введение адамантанового фрагмента в молекулы физиологически активных соединений во многих случаях увеличивает их биодоступность. Фрагмент адамантана в качестве привилегированного каркаса можно найти в структурах многих лекарственных препаратов. Например, несколько заболеваний ЦНС, такие как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, подвергаются лечению с помощью удивительно простых по структуре производных адамантана, таких как амантадин и мемантин. Рассмотренная выше стратегия получения хиральных γ -лактамов была применена и для получения (*S*)-4-(1-адамантил)пирролидин-2-она **182** с энантиомерным избытком >99% *ее* [224].



1.3.1.1.2 Пирролины

В последнее время большое внимание уделяется пирролинам, поскольку они проявляют разнообразную биологическую активность. Пирролины имеют три типа структурных изомеров в зависимости от расположения двойной связи: 1-пирролины, 2-пирролины и 3-пирролины. Пирролины считаются привилегированными структурами, содержащиеся во многих биоактивных соединениях, таких как гем и хлорофилл [225,226], алкалоиды [227], а также в биоактивных синтетических молекулах [228-230]. Из-за широкой реакционной способности пирролины являются полезными промежуточными продуктами при получении более сложных гетероциклов [231-235].

1-Пирролиновое кольцо содержится во многих соединениях с биологической активностью. Иминосахар нектризин 183 [236] действует как ингибитор гликозидазы, 1пирролин 184 обладает антигипертензивными свойствами [237], β - трифторметилированный 1пирролин 185 является ингибитором синтазы оксида азота и обладает противоопухолевой и противовоспалительной активностью [238], алкалоид гельсеницин 186 известен своей высокой токсичностью, вызывая дыхательную недостаточность, но обладающий многообещающими терапевтическими эффектами, в том числе противопсориазными, противоопухолевыми и обезболивающими свойствами [239].

63



Доступны различные хорошо зарекомендовавшие себя методы синтеза рацемических пирролинов [240]. Эти внутримолекулярную методы включают циклизацию бифункциональных соединений и многокомпонентную циклизацию [241,242], 1,3-диполярное циклоприсоединение [243-245], перегруппировки с фото- и термической активацией [246,247] и расширение азиридинового кольца [248]. За последние 15 лет были найдены способы получения нерацемических пирролинов с участием хиральных комплексов металлов. Подобные методы получили положительный отклик из-за высокой атомной экономии, мягких условий проведения данных реакций и высокой энантио- и диастереоселективности. Рассмотрим постадийные методы получения 1-пирролинов, где в качестве ключевой стадии выступает асимметрическая реакция Михаэля, катализируемая хиральными комплексами металлов.

Z. Wang и др. успешно применили комплекс Sc(III) на основе хирального *C*₂симметричного лиганда **L51** в реакции асимметрического присоединения по Михаэлю нитрометана к *N*-оксиду 2-циннамоилпиридина **187** [249].



Показано, что в присутствии данного катализатора реакция с 1-нитропропаном **190** протекает не только с высокой энантиоселективностью, но и диастереоселективностью. Таким образом, данный способ позволяет эффективно получать хиральные прекурсоры 1-пирролинов **191**.



Аддукт **188** подвергали восстановлению в мягких условиях цинковой пылью с хлоридом аммония. В данном процессе происходит восстановление нитрогруппы и циклизация до дигидро-2*H*-пиррола **192** с небольшим уменьшением энантиомерного избытка [249].



Полученный пирролин **192** считается аналогом никотина [250]. Авторы продемонстрировали полезность данной синтетической стратегии для возможного получения хиральных аналогов никотина с необходимой конфигурацией. Кроме того, авторы отмечают изменение энантиоселективности реакции Михаэля за счет использования катализатора Cu(OTf)₂–L52, что делает данную стратегию получения хиральных 1-пирролинов более доступной.

В. Fu и др. разработали способ получения хиральных 1-пирролинов с четвертичным углеродным стереоцентром, связанным с трифторметильной группой. Под действием катализатора Ni(acac)₂-L19 происходит присоединение по Михаэлю 2-ацетилазааренов 193 к β,β-дизамещенным нитроолефинам 194 с образованием хиральных аддуктов 195 с хорошими выходами и отличной энантиоселективностью (до 99% *ee*) [81].



Данную реакцию можно рассматривать как процесс с «двойной каталитической активацией», в котором оба субстрата активируются кислотой Льюиса, поэтому последующее присоединение по Михаэлю протекает легче [71]. В этом асимметрическом присоединении наличие NO_2 и CF_3 групп в акцепторе Михаэля необходимо для достижения высокой энантиоселективности и хорошей реакционной способности. При использовании группы CN или CO_2 Et вместо группы NO_2 реакция не идет; при замене CF_3 на CH_3 группу реакция также не протекает.



Последующие реакции восстановления соединений **196a** и **196b** под действием Fe/AcOH в среде ТГФ–МеОН приводили к получению хиральных производных 1-пирролина **197a** и **197b** с хорошими выходами и без потери энантиочистоты. Представленный метод отличается мягкими условиями, высокой энантиоселективностью реакций и широким спектром используемых субстратов, что обеспечивает новую эффективную стратегию конструирования трифторметилированных хиральных 1-пирролинов [81].



М. А. Zajac и др. сообщили об однореакторном синтезе хиральных 1-пирролинов **200** с одним стереоцентром. Представленный синтез 1-пирролинов основан на асимметрическом присоединении по Михаэлю кетиминоэфиров **199** к винилкетонам **198** в присутствии каталитического количества комплекса **L53**-Cu(II) с последующей циклизацией при добавлении 1М водного раствора H₂SO₄. Преимущество данного синтеза хиральных 2,5-дизамещенных 1-пирролинов заключается в использовании низких загрузок катализатора **L53**-Cu(II) (до 1 мол. %). При этом оба энантиомера катализатора коммерчески доступны. Преимуществом

67

предложенного авторами подхода к получению пирролинов является возможность осуществления их синтеза как *one-pot* процедуры [251].



Вовлечь в аналогичную реакцию β , β -дизамещенные α , β -ненасыщенные кетоны 201 удалось, используя катализатор L53-Cu(I). Этот метод обеспечивает легкий доступ к хиральным полифункциональным 1-пирролинам 203, содержащим два смежных стереоцентра. Процесс характеризуется высокой хемо-, диастерео- и энантиоселективностью (203:204 = 20:1, dr > 20:1 и 98% *ee*) и может быть реализован как однореакторный синтез. Добавление небольшого количества воды в реакционную массу подавляет конкурирующую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, что приводит к получению 1-пирролинов 203, а не пирролидинов 204 с высокой хемоселективностью [252].



Далее в данной работе были продемонстрированы возможные преобразования в структурах полученных 1-пирролинов **203** с сохранением энантиомерной чистоты. Например, соединение **205**, содержащее два четвертичных углеродных стереоцентра, было получено из соответствующего 1-пирролина **203** обработкой NaH и BnBr при комнатной температуре с выходом 76% и 90% *ee*. Хорошо известно, что иминные и сложноэфирные группы могут быть селективно восстановлены различными восстанавливающими реагентами. Успешно получен хиральный 1-пирролин **206** с сохранением энантиомерной чистоты (90% *ee*) под действием восстановителя NaBH₄. Кроме того, **203** может быть преобразован в хиральные производные 1-

пирролина **207а** и **207b** путем взаимодействия с фениллитием с сохранением энантиомерного избытка [252].



Ar = 4-CiC₆H₄, **207а**, выход 76%, 90% ее Ar = 4-MeSC₆H₄, **207b**, выход 85%, 96% ее

Похожая последовательность превращений при получении хиральных 2,5-дизамещенных 1-пирролинов из винилкетонов была предложена S. Fukuzawa и др. с использованием комплекса L54-Ag(I). В результате был получен 1-пирролин 210 с хорошим выходом 74% и высоким энантиомерным избытком 99% [253].



L. Хи и др. сообщили об однореакторном синтезе хиральных 1-пирролинов **214** и **215** в результате последовательных реакций асимметрического присоединения по Михаэлю иминоэфира **211** к халконам **212** и внутримолекулярной циклизации аддукта при обработке его кислотой. Комбинация катализатора **L55**-Ag(I) с Me₂NCy в качестве основания дает наилучшие результаты с точки зрения выхода целевого продукта (81–98%), диастереоселективности и энантиоселективности реакции (до 98% *ee*). Кроме того, *транс*-1-пирролины **215** могут быть получены с использованием той же каталитической системы, но с осуществлением реакции эпимеризации при изменении условий обработки реакционной массы.



Метод **A** (обработка 1M HCl) дает *цис*-пирролины **214** с выходами 81-98%, тогда как применение метода **B** (обработка TfOH и DBU) приводит к *транс*-пирролинам **215**, которые были получены с выходами от 60 до 98%. *Транс*-изомеры **215** были получены с диастереомерными соотношениями в диапазоне от 83:17 до 92:8 dr и энантиомерными избытками от 91% до 98%. Этот стереодивергентный синтез дает возможность получить *цис*- и *транс*-1-пирролины **214** и **215** в виде индивидуальных энантиомеров [254].

Как показано на схеме, предполагаемый механизм каталитической реакции включает образование N,О-металлированного азометинилида IV из каталитического комплекса серебра II и альдимина 211 в присутствии основания – диметилциклогексиламина. В дальнейшем к комплексу IV координируется халкон 212 И происходит внутрикоординационное присоединение по Михаэлю с образованием интермедиата VI-а. Дальнейшая судьба интермедиата VI-а определяется кислотностью среды, в которой проводится реакция. Протонирование VI-а приводит к аддукту Михаэля 213. Обработка последнего водной соляной кислотой приводит к гидролизу иминной группы с образованием соответствующего уаминокетона. Последний сразу же подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием целевого пирролина 214. В том случае, если протонирование интермедиата VI-а не происходит, имеет место внутримолекулярное нуклеофильное присоединению по иминному

положению с образованием продукта формального [3+2]-циклоприсоединения – пирролидина [254].



Помимо разработки стереодивергентного синтеза хиральных 1-пирролинов, были проведены реакции восстановления данных продуктов с применением разных типов восстановительных реагентов, что привело к довольно интересным результатам. Например, при попытке восстановления соединений **216** и **217** под действием ВН₃·ТГФ, происходило лишь комплексообразование борана с соответствующим пирролином (соединения **220a** и **220b**). Если в качестве восстанавливающего агента использовали L-селектрид, происходило желаемое восстановление сложноэфирной группы до гидроксиметильной с образованием **218b**. Интересно, что иминная группа оставалась невосстановленной в присутствии L-селектрида. *Транс*-изомер **217** и *цис*-изомер **216** приводили к одному и тому же продукту **218b**, поскольку *цис*-изомер давал неожиданную инверсию во время хемоселективного восстановления. Возможно, щелочная природа L-селектрида приводила к эпимеризации *цис*-изомера **216** перед восстановлением. Восстановление **216** и **217** под действием гидрида диизобутилалюминия (DIBAL-H), приводило к желаемым продуктам **218a** и **218b** соответственно, без какого-либо изменения абсолютной конфигурации. Восстановление 1-пирролина **216** под действием NaBH₄ происходило по иминной группе с образованием пирролидина **219a** с тремя смежными стереоцентрами. Интересно, что восстановление **217** с помощью NaBH₄ не было успешным изза низкой конверсии и плохой хемоселективности (выход **219b** 30%) [254].



1.3.1.2 Шестичленные азотсодержащие гетероциклы

Неароматические шестичленные гетероциклы представляют собой широко распространенные химические структуры, встречающиеся в природных продуктах. Около 50% всех известных алкалоидов содержит структуру пиперидина [255]. Среди наиболее известных алкалоидов, содержащих структурный фрагмент пиперидина, следует отметить кониин и фебрифугин. Кониин (221) – нейротоксин, присутствующий в Болиголове пятнистом (Conium maculatum). Этот шестичленный гетероцикл является самым известным пиперидиновым алкалоидом из-за его роли в казни путем отравления греческого философа Сократа. Фебрифугин (222) – пиперидиновый алкалоид, обнаруженный в корнях и листьях лекарственного растения Дихроа противолихорадочная (Dichroa febrifuga). Его противомалярийная активность в 100 раз выше хинина [256].


На рынке фармацевтической продукции в настоящее время представлено также большое количество неприродных соединений – производных шестичленных азагетероциклов. В качестве примеров таких фармацевтических препаратов можно привести нейролептик галоперидол (223), антидепрессант пароксетин (224), антиретровирусное средство палинавир (225), антигипертензивный препарат амлодипин (226).



Е. N. Jacobsen и др. впервые в 2004 году предложили энантиоселективный синтез хинина **236** и хинидина **237**, где в качестве ключевой стадии была асимметрическая реакция Михаэля, катализируемая хиральным комплексом алюминия **231** с основаниями Шиффа саленового типа. Тот факт, что классические и синтетически сложные объекты, такие как алкалоиды хинного дерева, стали доступны (16 стадий с общим выходом целевых продуктов около 5%), свидетельствует о практической востребованности методов асимметрического катализа [257]. Синтетическая доступность подобных хиральных алкалоидов сильно повлияло на развитие органокатализа в последние 15 лет.

Асимметрическое присоединение по Михаэлю метилцианоацетата **230** к соединению **229** в присутствии комплекса алюминия **231** на основе саленового лиганда проходило с высоким выходом и хорошим энантиомерным избытком продукта **232** (91% и 92% *ee*). После этого аддукт **232** подвергали гидрированию на никеле Ренея с получением лактама **233** в виде смеси *транс/цис*-диастереомеров (*dr* 1.7:1). Эпимеризацией **233** с помощью LDA можно получить продукт **234**, обогащенный *цис*-изомером (*dr цис/транс-234* 3:1) [257].



Получение хирального шестичленного азотсодержащего гетероцикла 234 открыло путь к получению хинина 236 и хинидина 237 с более сложными химическими структурами.



Х. Feng и др. применяли комплексы Er(III), Ho(III), Yb(III), Y(III) и Gd(III) на основе N,N'-диоксидов для энантиоселективного присоединения по Михаэлю нитроалканов к α,β ненасыщенным ацилпиразолам. Так на примере реакции нитрометана с α,β -ненасыщенным ацилпиразолом **238** в присутствии наиболее эффективного катализатора Gd(III) на основе лиганда **L28c** в мягких условиях был получен аддукт Михаэля **239** с высоким выходом и отличным энантиомерным избытком. Было установлено, что соотношение N,N'-диоксида **L28c** и Gd(OTf)₃ сильно влияло на реакционную способность. Небольшой избыток **L28c** по

отношению к Gd(OTf)₃ (1.2:1) способствовал увеличению скорости реакции и выхода продукта (до 99%) [258].



На основании предыдущих работ и установленной абсолютной конфигурации продукта **241** Х. Feng и др. [29,259] предложили модель координации акцептора для объяснения высокой энантиоселективности реакции [258]. Как показано ниже, *N*-оксиды и атомы кислорода амидных групп лиганда **L28c** координируются к Gd(III) тетрадентатным образом с образованием шестичленных хелатных циклов. В то же время, α,β -ненасыщенный ацилпиразол координируется к металлу бидентатно. *Re*-сторона ацилпиразола экранирована соседней 2,6-диизопропилфенильной группой лиганда **L28c**, поэтому атака нуклеофила преимущественно идет с *Si*-стороны, что приводит к образованию продукта **241** с (*S*)-конфигурацией.



Показано, что полученный хиральный продукт **239** легко превращается в γ-нитроэфир **240** с выходом 95% и с сохранением оптической чистоты при обработке DBU в среде метанола [258]. Оптически активное соединение **240** является ключевым промежуточным продуктом для получения пароксетина (**224**) через образование лактама **242** [260].



1.3.1.3 Полициклические азотсодержащие гетероциклы

Ниже представлены известные полициклические хиральные азотсодержащие гетероциклы природного происхождения. Данные алкалоиды до сих пор интенсивно изучаются научным сообществом как с точки зрения эффективного синтеза, так и их биологической роли. Декагидрохинолиновые алкалоиды, одним из примеров которых является пумилиотоксин С (243), встречающийся в ядовитых лягушках из семейства древолазов, ведут себя как блокаторы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов-каналов [261]. Структура октагидроизохинолина содержится в молекуле морфина (244) и манзамина А (245). Манзамин А – это морской продукт, выделенный из морских губок Haliclona и Pellina, который проявляет широкий спектр биологической активности, включая цитотоксическую, антибактериальную, противомалярийную и противораковую активность [262]. Производные хинолизидина, одним из примеров которых является эметин (247), представляют собой еще одно очень распространенное семейство биоактивных алкалоидов, имеющих насыщенный шестичленный азотсодержащий [263]. Химонантин (246)классифицируется гетероцикл как гексагидропирролиндольный алкалоид, обнаруженный в коже колумбийской ядовитой лягушки-древолаза Phyllobates terribilis и в цветах Psychotria colorata [264]. Тубифолидин (248) – алкалоид, имеющий синтетические аналоги в органической химии, а также впервые выделенный из растений рода Стрихноса (лат. Strychnos) [265]. Данные алкалоиды проявили разнообразные биологические свойства, что вызывало высокий интерес со стороны научного сообщества.



Ликорин (**249**) – алкалоид, содержащийся в однодольных растениях семейства Амариллисовые (лат. *Amaryllidaceae*), который проявляет противораковую активность [266,267] и ингибирующую активность против вируса гепатита С [268].

Полициклические азотсодержащие гетероциклы широко применяются в качестве лекарственных средств. Наиболее известные примеры показаны ниже. Рамиприл (250), трандолаприл (251) и периндоприл (252) относятся к антигипертензивным препаратам, относящиеся к группе ингибиторов АПФ. Нелфинавир (253) – это синтетический противовирусный препарат из группы ингибиторов протеазы ВИЧ-1 [1].



Катализируемое хиральными комплексами металлов асимметрическое присоединение по Михаэлю используется в синтезе структурно сложных природных полициклических азотсодержащих продуктов с 1998 г. на примере синтеза (–)-тубифолидина (**248**) [269]. Научное сообщество стремится использовать современную химию для повышения эффективности общего синтеза подобных сложных по строению полезных соединений. Уже больше 20 лет не

спадает интерес к асимметрической реакции Михаэля, катализируемой различными хиральными комплексами металлов, и к ее применению в синтезах данных гетероциклов.

D. А. Evans и др. получили хиральный 2,3-дигидро-1*H*-пирролизин **258** путем постадийного синтеза, в основе которого лежит асимметрическая реакция присоединения по Михаэлю пиррола **255** к α , β -ненасыщенному 2-ацилимидазолу **254** с образованием **257** с высоким выходом и энантиомерным избытком. В качестве катализатора использовали комплекс Sc(III) **256**. Дальнейшее превращение 2-ацилимидазола **257** в хиральный полициклический азотсодержащий гетероцикл **258** осуществляли последовательностью из двух реакций. Сначала проводили реакцию метилирования соединения **257** метилтрифлатом, затем обрабатывали 3 экв. DMAP или *i*-Pr₂NEt (основание Хёнига) для инициирования внутримолекулярного ацилирования, в результате чего был получен продукт **258** с выходом 99% [270].



N. Shibata и др. на основе реакции асимметрического присоединения пиррола 255 к α,βненасыщенному *N*-ацилоксазолидин-2-ону 259 в присутствии каталитического количества комплекса L13'–Zn(NTf₂)₂ получили аддукт Михаэля 260 с отличным выходом и энантиомерным избытком. На основе аддукта был успешно получен хиральный трифторированный гелиотридан 265 [271].



Из аддукта Михаэля 260 (99% ее) получили карбоновую кислоту 261 с выхолом 80%. Восстановление 261 в присутствии H₂ (10 атм.) и катализатора Rh-Al₂O₃ (5%) при комнатной температуре привело к получению 2-пирролидинкарбоновой кислоты 262 с количественным выходом. Без дополнительной очистки 262 успешно была проведена реакция циклизации в трифторметилированный гексагидропирролизин-3-он 264 в присутствии *трис*(1,3-дигидро-2оксобензоксазолин-3-ил)фосфиноксида 263 при нагревании в среде ацетонитрила. Трифторированный гелиотридан 265 был получен при восстановлении 264 с помощью LiAlH₄ в эфире, который в конечном итоге был выделен в виде пикрата 266. Таким образом, была продемонстрирована эффективная синтетическая стратегия получения полициклического азотсодержащего гетероцикла с высокой оптической чистотой [271].



Тубифолидин (248) и стрихнин (96) классифицируются как алкалоиды *Strychnos*. Сообщалось о нескольких полных синтезах тубифолидина и стрихнина как до, так и после того, как М. Shibasaki и его коллеги опубликовали свои первые работы по асимметрическим синтезам тубифолидина (248) [269] и стрихнина (96) [113,114] в 1998 и 2002 гг. соответственно. В этих двух полных синтезах М. Shibasaki и его коллеги использовали в качестве ключевой стадии асимметрическое присоединение по Михаэлю, катализируемое гетеробиметаллическим хиральным комплексом 93. Комплекс был разработан М. Shibasaki и применен в асимметрической реакции Михаэля между диметилмалонатом 91 и циклогекс-2-ен-1-оном 92 с образованием 94 с выходом 96% и 99% *ее*. Дальнейшая оптимизация для увеличения загрузки реагентов с 400 мг до 100 г не повлияла на выход и энантиоселективность реакции, хотя было необходимо небольшое увеличение загрузки катализатора с 0.3 до 1 мол. %. По реакции Фишера с последующим декарбоксилированием был получен индол 267 из аддукта Михаэля 94.

После пятистадийного превращения индола 267 в альдегид 268 его подвергали восстановительному аминированию с помощью 2,2-диметоксиэтан-1-амина в присутствии Ti(O*i*-Pr)₄. За этим последовало удаление Вос-группы с получением амина 269. Обработка полученного 269 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) и Na₂HPO₄ привела к образованию тетрациклического азотсодержащего гетероцикла 270, который был преобразован в соответствующий дитиоацеталь 271. Тубифолидин (248) был получен в три стадии из 271 с общим выходом 24% [269].



При получении стрихнина (96) М. Shibasaki и др. использовали аддукт Михаэля 94, который подвергали восьмистадийному превращению с получением соединения 272. Для введения α,β-ненасыщенности в карбонильное соединение 272 использовали двухстадийную реакцию Саэгуса-Ито с получением 274 с выходом 90%. Последовательность реакций, включающая региоселективную альдольную реакцию и йодирование, давала йодид 275, который затем подвергали сочетанию Стилла с 276 с получением 277. Процесс циклизации включает стадии: (1) аминирование свежеприготовленного соединения 278 амином 279 с соединения 280. (2)восстановление нитрогруппы с использованием получением металлического цинка, (3) присоединение по Михаэлю вторичной аминогруппы к енону, (4) нуклеофильное присоединение первичной аминогруппы к карбонильному атому углерода с образованием индольной гетероциклической системы. Эта последовательность дает тиоацеталь 95 с общим выходом 77%. Обработка 95 тетрафторборатом диметил(метилтио)сульфония приводило к получению пентациклического соединения, которое в 6 стадий преобразовали в



соединение 281. Окончательный синтез стрихнина (96) из соединения 281 был осуществлен в четыре стадии [113,114].

Химонантин (246) относится к гексагидропирролиндольным алкалоидам, который обладает привлекательными биологическими свойствами. В 2012 году М. Капаі и S. Matsunaga сообщили о каталитическом асимметрическом синтезе химонантина (246), в котором использовалось двойное асимметрическое присоединение по Михаэлю, катализируемое комплексом L29–Mn(4-F-BzO)₂, для доступа к полифункциональному хиральному димерному гетероциклу 287, из которого получается целевой продукт 246. На первом этапе был получен бис(оксиндол) 284, который является ключевым субстратом для двойного асимметрического присоединения по Михаэлю, из коммерчески доступных оксиндола 282 и изатина 283. М. Капаі и S. Matsunaga использовали катализатор, приготовленный из $Mn(4-F-BzO)_2$ и лиганда L29 в соотношении 1:1, с получением 287 с выходом 69% и 95% *ee*. Восстановительная циклизация карбамата 289 с использованием LiEt₃BH и Red-Al привела к получению химонантина (246) с выходом 48% [272].



Алкалоид (-)-стенин (294) был впервые выделен из корней растений рода Stemona. В 2012 году Н. Zhang и его коллеги сообщили о первом асимметрическом синтезе (-)-стенина (294), в котором использовалась реакция двойного присоединения по Михаэлю в качестве ключевой стадии для стереоселективного получения прекурсора целевого продукта. Для осуществления полного синтеза (-)-стенина из кислоты Мельдрума (106) был получен Е-изомер кетодиэфира 290 в результате четырехстадийного синтеза. В ходе однореакторного двойного асимметрического присоединения по Михаэлю кетодиэфира 290 к нитроалкену 291 в присутствии катализатора L1-Ni(II) было получено соединение 292 с выходом 80% и избытком 87%. Полученное хиральное соединение энантиомерным 292 подвергали восстановлению по нитрогруппе с последующей циклизацией с помощью цинковой пыли, что привело к получению полициклического гетероцикла 293 с выходом 81%. Из 293 в нескольких стадий был получен (-)-стенин (294) [273,274].



1.3.2 Асимметрический синтез кислородсодержащих гетероциклов

Хиральные кислородсодержащие гетероциклы, такие тетрагидропираны, как дигидропираны, тетрагидрофураны, дигидрофураны, у-лактоны и у-бутенолиды, часто встречаются в различных биологически активных соединениях и природных продуктах. В качестве примера, некоторые из них представлены ниже. Авенолид (295) – соединение, вырабатываемое стрептомицетами (Streptomyces avermitilis), которое контролирует выработку антибиотиков [275]. Параконовые кислоты (296) представляют собой важную группу убутиролактонов. Они проявляют как противоопухолевую, так и антибиотическую активность Арглабин (297) – сесквитерпеновый а-метилен-ү-бутиролактон, выделенный из [276]. Artemisia glabella, который обладает противоопухолевым и радиосенсибилизирующим действием [277,278]. Структура пиранового цикла присутствует во многих биологически активных соединениях. В частности, цис-2,6-дизамещенные тетрагидропираны, одним из примеров которых является антибиотик центролобин (298) [279]. Мевинолин (299) – метаболит грибов Aspergillus sp., является сильным антигиперхолестеринемическим средством [280]. Дигидрокаваин (300) является миорелаксантом, проявляет седативное, анксиолитическое, противосудорожное, анестезирующее и фунгицидное действия [281]. Альтолактон (301), встречающийся в природе растительный лактон, выделенный из Goniothalamus malayanus, проявляет противоопухолевые свойства [282].



Существует большое количество синтетических подходов для построения хиральных шестичленных кислородсодержащих гетероциклов [283-287]. Так, на примере синтеза оптически активного дигидрокаваина (**300**) описаны методики, где в качестве ключевой стадии применяется реакция асимметрического гидрирования по Нойори [281], реакция Дильса-Альдера с участием диена Брассарда в присутствии хиральных катализаторов [288,289], асимметрическая альдольная конденсация [290] и др. Получение хиральных пятичленных кислородсодержащих гетероциклов обобщено в обзоре [291]. Чаще всего, синтез данных гетероциклов осуществляется через асимметрическую реакцию [3+2]-циклоприсоединения [292-295], циклизацию спиртов [296] и др.

За последние два десятилетия наблюдался значительный рост в использовании органокаталитического подхода в синтезе различных кислородсодержащих гетероциклов на основе асимметрической реакции присоединения по Михаэлю в качестве ключевой стадии. В основном, данные реакции представляют собой одностадийные либо каскадные превращения, такие как реакция внутримолекулярного присоединения по Михаэлю [297,298], реакция Михаэля/лактонизации [299,300], реакция Михаэля/полуацетализации [301,302], Михаэля/Анри/полуацетализации [303], реакция Михаэля/ацетализация/окса-Михаэля [304] и реакция окса-Михаэля [285].

В настоящее время известно относительно немного примеров получения хиральных кислородсодержащих гетероциклов в ходе постадийных превращений, включающих катализируемую комплексами металлов асимметрическую реакцию Михаэля в качестве ключевой стадии.

D. Evans и др. разработали метод получения хиральных 3,4-дигидропиран-2-онов на основе асимметрической реакции Михаэля β-кетоэфиров **302** с α,β-ненасыщенными *N*-ацилтиазолидин-2-тионами **303** в присутствии каталитического количества комплекса Ni(II) **304a** или **304b** с лигандом (*R*)-*p*-Tol-BINAP. В результате первой стадии были получены аддукты Михаэля **305** с высокими выходами 78-95% в виде двух диастереомеров. На второй

стадии при обработке **305** с помощью DBU по реакции лактонизации были получены 3,4дигидропиран-2-оны **306** с высокими выходами 72-97% и энантиомерными избытками 84-97%. Стоит отметить, что наличие объемистых заместителей ($\mathbb{R}^3 = i$ -Bu, *i*-Pr) в β -положении акцептора Михаэля **303** приводит к значительному снижению скорости реакции Михаэля. Такой же эффект наблюдался при использовании циннамоильного производного ($\mathbb{R}^3 = \mathbb{P}h$) в качестве акцептора Михаэля **303** [305].



Из полученных хиральных монозамещенных 3,4-дигидропиран-2-онов **306** можно получить дизамещенные *цис-* или *транс-3*,4-дигидропиран-2-оны с сохранением оптической чистоты. Например, енолят лития, полученный из соединения **307**, может быть селективно алкилирован бензилбромидом с образованием *транс-*изомера дизамещенного 3,4дигидропиран-2-она **308**. С другой стороны, конденсация соединения **307** с бензальдегидом приводит к образованию ненасыщенного лактона **309**. Гидрирование соединения **309** в присутствии Pd/C (10%) позволяет получить *цис*-изомер дизамещенного 3,4-дигидропиран-2-она **310** с отличной диастереоселективностью [305].



S. Matsunaga и M. Shibasaki провели асимметрическую реакцию присоединения по Михаэлю дибензилмалоната **312** к *α,β*-ненасыщенному *N*-ацилпирролу **311** в присутствии каталитического количества комплекса **L33**–La(III) с добавлением гексафторизопропанола (HFIP 0.1 экв.), в результате чего был получен аддукт Михаэля **313** с выходом 78% и энантиомерным избытком 80%. В рамках данной работы было показано диастереоселективное получение 3,4-дизамещенного тетрагидропиран-2-она **314** с высоким выходом в результате восстановления **313** с помощью NaBH₄ в среде MeOH/TГФ [120].



V. K. Singh и его коллеги сообщили о стереодивергентном проведении асимметрической реакции Мукаяма-Михаэля между силиленоловым эфиром **315** и α,β -ненасыщенным 2ацилимидазолом **316** с использованием комплексов Sc(III) и In(III) на основе одного и того же хирального лиганда **L11**. Полезность данного способа проведения асимметрической реакции была показана в постадийных синтезах двух энантиомеров оптически активных 3,4дигидропиран-2-онов **319** и **319'** [306].



Оба энантиомера лигандов для металлокомплексных катализаторов не всегда в равной мере доступны, что порой создает трудности при получении оптических антиподов продуктов

каталитических реакций. В последние годы активно разрабатываются стереодивергентные подходы при проведении асимметрических реакций, катализируемых комплексами металлов. Изменение энантиоселективности данных реакций может быть достигнуто за счет использования одного и того же энантиомера хирального лиганда с различными металлами и путем изменения условий реакций, таких как растворитель, температура, давление, противоион и др. (более подробно об этом говорится во втором разделе литературного обзора). В случае стереодивергентных подходов, ориентированных на уникальные особенности металлов, такие как атомный радиус и электронные свойства, происходит формирование различных каталитических комплексов, которые приводят к инверсии хиральности. В представленной работе V. K. Singh [306] был рассмотрен этот случай. В ПС-1 предполагается, что 2ацилимидазол образует октаэдрический комплекс катализатором с Sc(OTf)₃-L11. Нуклеофильная атака силиленолового эфира происходит со стерически менее затрудненной *Re*стороны, что приводит к образованию (*R*)-изомера продукта (рисунок 14, A). In(III) имеет больший ионный радиус, чем Sc(III). На основе стереохимического результата данной реакции V. К. Singh предположил, что In(OTf)₃-L11 образует пентагональный бипирамидальный комплекс с 2-ацилимидазолом. Нуклеофильная атака силиленолового эфира происходит со стерически менее затрудненной Si-стороны, что приводит к образованию (S)-изомера продукта (рисунок 14, В).



Рисунок 14 – Наблюдаемая стереодивергентность в асимметрической реакции Мукаяма-Михаэля при катализе комплексами Sc(III) и In(III)

Продукты **318** и **318'** были получены из энантиообогащенных аддуктов **317** и **317'**, соответственно, последовательной обработкой MeOTf, DBU и H₂O. Полученные δ-кетокислоты **318** и **318'** обрабатывали оксалилхлоридом с образованием хиральных 3,4-дигидропиран-2-онов **319** (79% *ee*) и **319'** (92% *ee*) соответственно, с высокими выходами [306].



F. Peng и Z. Shao и др. разработали постадийный синтез хиральных γ-лактонов 324 и 325, где в качестве ключевой стадии использовалась асимметрическая реакция Михаэля между малонатом 321 и сопряженным непредельным нитросоединением 320, катализируемая хиральным комплексом L2-Ni(II). В результате данной реакции был получен аддукт 322 с 80% 91%. выходом И хорошим энантиомерным избытком После однократной перекристаллизации энантиомерный избыток продукта 322 можно повысить до 99%. В результате обработки полученного аддукта Михаэля 322 п-толуолсульфокислотой была получена хиральная непредельная карбоновая кислота 323 с сохранением нитрогруппы. Полученный субстрат является прекурсором для образования многих хиральных гетероциклов, в том числе кислородсодержащих [44].



При обработке соединения **323** [бис(трифторацетокси)йод]бензолом энантио- и диастереоселективно был получен дизамещенный γ-лактон **324** с выходом 54%. При катализе с помощью AuCl (10 мол. %) карбоновая кислота **323** подвергается циклизации с получением хирального γ-бензилиденлактона **325** с выходом 61% и энантиомерным избытком 93% [44].



Подводя итог, стоит отметить, что постадийные методы получения оптически активных азот- и кислородсодержащих гетероциклов на основе асимметрической реакции Михаэля, катализируемой хиральными комплексами металлов, являются, как правило, многостадийными и, часто, не универсальными. Особенно ярко это было показано при рассмотрении существующих подходов к синтезу кислородсодержащих гетероциклов. Наиболее привлекательными, на сегодняшнее время, остаются каскадные превращения, что связанно с атомной экономией и высокой энантио- и диастереоселективностью данных реакций.

1.4 Формирование гетероциклических фрагментов в ходе каскадных превращений

Каскадные или домино-реакции представляют собой особый тип химических превращений, которые реализуются как последовательность двух или более реакций без выделения промежуточных продуктов. Данный синтетический подход позволяет получать

сложные химические соединения, такие как гетероциклы [307-311]. В этой быстро развивающейся области активно стали применяться хиральные комплексы металлов, катализ которыми приводит к увеличению числа синтетически полезных нерацемических гетероциклов из относительно простых исходных субстратов [189,312-317].

Асимметрические каскадные реакции чрезвычайно полезны для химиков-синтетиков, поскольку они обеспечивают высокую атомную экономию и протекают с высокой энантио- и диастереоселективностью благодаря сформированному на первой стадии хиральному центру. Данный раздел посвящен обсуждению синтеза нерацемических азот- и кислородсодержащих гетероциклов с помощью каскадных превращений, где в качестве ключевой стадии выступает асимметрическая реакция Михаэля, катализируемая хиральными комплексами металлов.

1.4.1 Азотсодержащие гетероциклы

Стереодивергентный синтез хиральных пирролидинов **328** и **329** был разработан К. Оh и др. на основе асимметрической каскадной реакции Михаэля/Манниха между α,β ненасыщенными кетонами **327** и иминоэфирами **326**, катализируемой комплексами Ag(I) либо Cu(I) на основе хирального лиганда **L56**. Данные комплексы были получены *in situ* из соответствующих солей металлов и хирального лиганда **L56**. Хиральные пирролидины **328** и **329** были получены в виде индивидуальных диастереомеров (>99% *de*) в результате последовательных реакций Михаэля и Манниха с выходами от умеренных до количественных и энантиомерными избытками от низких до высоких значений [318].



Ионный радиус Cu(I) составляет около 0.60 Å, а ионный радиус Ag(I) составляет около 1.00 Å. К. Оh на основании наблюдаемой стереодивергентности в данной каскадной реакции и координационной способности металлов в качестве комплексообразователей предположил

образование комплексов L56–Cu(I) со стехиометрией 1:1 и L56–Ag(I) 2:1. Таким образом, меньший металл Cu(I) образует пятичленный металлоцикл с фрагментом третичного амина (N^*) и с гидроксильной группой третичного атома углерода лиганда L56 (рисунок 15, A). Металл с относительно большим ионным радиусом Ag(I) образует комплекс с двумя лигандами L56 через фрагмент третичного амина (N^*), так как меньше стерических препятствий для координации второго лиганда, а также третичная аминогруппа является более «сильным» лигандом, чем гидроксильная группа (рисунок 15, B) [318].



Рисунок 15 – Предполагаемые модели катализаторов Cu(I) и Ag(I) на основе лиганда L56

S. Fukuzawa и др. в похожем химическом процессе использовали другой хиральный комплекс серебра, полученный из AgOAc и ThioClickFerrophos (L54). В результате асимметрической каскадной реакции Михаэля/аза-Анри между иминоэфирами **330** и нитроолефинами **331** энантио- и диастереоселективно были получены хиральные пирролидины **332** с выходами 47-86% [319].



Рассмотренная выше каскадная реакция Михаэля/Манниха также была применена С. J. Wang и др. для получения хиральных бициклических пирролидинов **335** посредством энантио-

и диастереоселективного взаимодействия иминоэфиров **333** с N-(2-*трет*бутилфенил)малеимидом **334** с использованием хирального комплекса AgOAc-TF-BiphamPhos (L57). Хиральные бициклические пирролидины **335** были получены с высокими выходами (86-99%), диастерео- (>90% *de*) и энантиомерными избытками (90-99% *ee*) [320]. Аналогичные реакции были исследованы С. G. Xia и L. W. Xu в присутствии другого катализатора, получаемого *in situ* из AgF и лиганда Xing-Phos (L55). В этом случае взаимодействие *N*арилмалеимидов **334** с ароматическими иминоэфирами **333** приводило к образованию соответствующих бициклических пирролидинов **336** в виде индивидуальных диастереомеров (>96% *de*) с высокими выходами (83-99%) и энантиомерными избытками (65-98% *ee*) [321].



С. Хіе и его коллеги использовали комплекс L58–Ag(I) в качестве катализатора асимметрической каскадной реакции Михаэля/циклизации в синтезе хиральных гексагидропирроло[2,3-*b*]индолов **339**. Эти полифункциональные продукты были получены в результате взаимодействия изоцианоацетатов **338** с замещенными акрилатами **337** с хорошими выходами 58-99% и диастерео- (до 90% *de*) и энантиомерными избытками (до 90% *ee*) [322].



С точки зрения механизма эта каскадная реакция протекает через последовательное присоединение по Михаэлю металлированного изоцианоацетата к акрилату. После происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение енолята к изоцианогруппе с образованием пирролинового цикла с последующей внутримолекулярной атакой аминогруппы. Последняя стадия является высокостереоселективной из-за того, что *цис*-атака кинетически более благоприятна. Таким образом, энантиоселективность всей каскадной реакции определяется асимметрической реакцией Михаэля, катализируемой хиральным комплексом Ag(I), а диастереоселективность реакции определяется внутримолекулярным нуклеофильным присоединением енолята к изоцианогруппе [322].



Данную стратегию С. Хіе также применил для получения других хиральных полициклических гетероциклов. В результате каскадной реакции Михаэля/циклизации между

изоцианоацетатами **341** с замещенными акрилатами **340** в присутствии каталитического количества комплекса **L58**–Ag₂O были получены соответствующие хиральные тетрагидробензофуро[2,3-*b*]пирролы **342** в виде смеси двух диастереомеров (0.83-7.6 *dr*) с высокими выходами (70-99%) и энантиомерными избытками от низких до высоких значений (26-87% *ee*) [323].



T. Hodik и C. Schneider применили каскадную реакцию Михаэля/лактамизации между соединениями 343 и циклическими В-кетоэфирами 344 для получения хиральных спироциклических дигидрохинолин-2-онов 345. Соединение 343 в условиях данной реакции замешенный 6-метиленшиклогекса-2.4-лиен-1-имин переходит в 343' в результате дегидратации. Образованная двойная связь находится в сопряжении с акцепторной имино группой, что придает данному соединению свойства акцептора Михаэля и позволяет вступать в реакции 1.4-нуклеофильного присоединения. Каскадная реакция Михаэля/лактамизации протекает с хорошей диастерео- и энантиоселективностью в присутствии каталитического количества хирального комплекса L59-Mg(II). В результате данной реакции были получены хиральные спироциклические дигидрохинолин-2-оны 345 с высокими выходами. Эта каскадная реакция присоединения по Михаэлю/лактамизации отличается мягкими условиями проведения, а также доступностью исходных субстратов, из которых были получены продукты 345 со сложной молекулярной структурой [324].



Х. Feng и его коллеги получили ряд хиральных замещенных глутаримидов **348** по каскадной реакции Михаэля/нуклеофильного присоединения-отщепления между *α,β*-ненасыщенными *N*-ацил-3,5-диметилпиразолами **346** и соединениями **347** в присутствии каталитического количества комплекса **L28a**–Yb(III). Хиральные глутаримиды **348** были получены с высокими выходами (до 99%) и с высокими энантиомерными избытками (до 97% *ee*) [325].



Авторы предположили, что *N*,*N*'-диоксидный лиганд **L28a** и α,β-ненасыщенный *N*-ацил-3,5-диметилпиразол **346** координируются к Yb(OTf)₃, образуя комплекс, нуклеофильная атака которого донором Михаэля **347** происходит с *Re*-стороны, поскольку *Si*-сторона **346** экранирована 2,6-диметилфенильной группой лиганда **L28a** (**рисунок 16**). Соответствующий продукт каскадной реакции Михаэля/нуклеофильного присоединения-отщепления был получен с (3*S*,4*R*) конфигурацией [325].



Рисунок 16 – Предполагаемая модель взаимодействия субстратов 346 и 347 в координационной сфере комплекса L28a–Yb(III)

W. Lam и его коллеги получили хиральное производное пиперидина **352** из легкодоступного диаллиламина **351** по каскадной реакции восстановления/присоединения по Михаэлю в присутствии катализатора **L60**-Cu(II). Представленная реакция протекает с хорошей энантио- и диастереоселективностью, но с умеренным выходом продукта **352** в 41%. Тетраметилдисилоксан (TMDS) применяется в качестве стехиометрического восстановителя в данной реакции [326].



J. R. Chen и W. J. Xiao провели каскадную реакцию Михаэля/нуклеофильного присоединения по связи C=N между 3-нитро-2*H*-хроменами **353** и 3-изотиоцианато-2-оксиндолами **354** в присутствии катализатора L14–Zn(II) с образованием спироциклических

гетероциклов **355**. В результате данной реакции формируется новый пирролидиновый цикл с тремя смежными хиральными центрами. Это превращение позволяет получить различные синтетически важные полициклические спирооксиндолы с высокой энантио- и диастереоселективностью (>95:5 *dr* и >99% *ee*) [327].



Полициклические индолы **358**, содержащие три стереоцентра, были получены научной группой под руководством X. Feng с высокой диастерео- и энантиоселективностью посредством каскадной реакции Михаэля/Фриделя–Крафтса/Манниха между 3-(2-изоцианоэтил)индолами **356** и алкилиденмалонатами **357** в присутствии хирального комплекса



L27с-Mg(II). При использовании 2-замещенных 3-(2-изоцианоэтил)индолов 356 (R¹ ≠ H) были получены продукты 359 каскадной реакцией Михаэля/Фриделя–Крафтса с высокими выходами, диастерео- и энантиомерными избытками [328].

W. P. Deng и др. провели асимметрическую каскадную реакцию Михаэля/*N*-полуацетализации α -кетоэфиров **360** с 2-нитровинилиндолами **361** в присутствии каталитического количества хирального комплекса **L61**–Ni(II). Эта стратегия позволило получить нерацемические структурно разнообразные пирроло[1,2-*a*]индолы **362** с тремя смежными стереоцентрами с высокими выходами (до 98%), диастерео- и энантиомерными избытками (до 90% *de* и 99% *ee*) [329].



Между тем, 2-нитровинилпирролы **364а-с** также подходили в качестве акцепторов Михаэля для выше описанной каскадной реакции, в результате которой были получены энантиообогащенные 2,3-дигидро-1*H*-пирролизины **365а,b** и 7,8-дигидро-6*H*-пиридо[3,2-*b*]пирролизин **365с** с высокими выходами до 97% [329].

W. P. Deng и др. расширили круг используемых акцепторов Михаэля до 2-амино-βнитростиролов **366а-с** в каскадной реакции Михаэля/*N*-полуацетализации с α-кетоэфиром **363** для получения нерацемических полифункциональных тетрагидрохинолинов **367а-с**. Однако при указанных выше оптимизированных условиях были получены продукты с низкими выходами, что потребовало повысить температуру реакции от -20 до 0°C. Хиральные производные тетрагидрохинолина **367а-с** были получены с хорошими выходами 75-90% [330].



1.4.2 Кислородсодержащие гетероциклы

S. Kanemasa И др. сообщили об энантиоселективной каскадной реакции Михаэля/лактонизации димедона **368** с α,β-ненасыщенными N-ацил-3,5-диметилпиразолами **369** в присутствии каталитического количества хирального бис(оксазолинового) комплекса Ni(II) [73,331]. Реакция начинается с присоединения по Михаэлю енолята никеля к α,β ненасыщенному *N*-ацил-3,5-диметилпиразолу 369 с получением промежуточного соединения 371, которое превращается в интермедиат 372. Затем происходит циклизация 372 в целевой продукт 370. В реакции используется один эквивалент уксусного ангидрида, который взаимодействует с выделяющимся в ходе циклизации пиразолом, что позволило улучшить выход и энантиоселективность реакции. Роль пиразольного заместителя в акцепторе Михаэля 369 заключается в дополнительном хелатообразовании. Также пиразол является хорошей уходящей группой, что положительно сказывается на стадии циклизации. Более эффективным решением было проводить эту реакцию в присутствии 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP) в качестве основания и двух эквивалентов уксусного ангидрида в среде ТГФ при комнатной температуре. Это обеспечивало получение хиральных полифункциональных продуктов 370 с высокими выходами (до 99%) и с высокими энантиомерными избытками 89–99% [72].



Выше рассмотренные условия также применялись к каскадной реакции Михаэля/лактонизации с участием других доноров Михаэля, таких как 4-гидрокси-6-метил-2пирон (R^2 =Me) **374**, 4-гидроксикумарин (R^2 = R^3 =[CH=CH]) **374** и 3-гидроксиперинафтенон **376**. При взаимодействии с различными замещенными α , β -ненасыщенными *N*-ацил-4-бром-3,5диметилпиразолами **373** эти соединения давали соответствующие хиральные полициклические гетероциклы **375**, **377а** и **377b**, соответственно. Эти продукты, образующиеся в результате каскадной реакции Михаэля/лактонизации, были получены с выходами 31-99% и с энантиомерными избытками 89-99% [72].



Х. Feng и др. предложили синтез хиральных производных 2-амино-5-оксо-5,6,7,8тетрагидро-4*H*-хромена **380**, который был осуществлен с помощью асимметрической



каскадной реакции Михаэля/нуклеофильного присоединения циклогексан-1,3-диона **379** к 2циано-3-арилакрилату **378** в присутствии каталитического количества комплекса L62–Co(II).

Данная реакция протекает с высокими выходами продуктов **380** и с хорошей энантиоселективностью [332]. К сожалению, авторами не установлена абсолютная конфигурация продуктов каскадного превращения.

Авторами был предложен возможный каталитический процесс каскадной реакции Михаэля/нуклеофильного присоединения по связи $C \equiv N$. Ключевой стадией является асимметрическая реакция присоединения по Михаэлю интермедиата **381** к **378** с образованием промежуточного хирального соединения **382**. Затем реакция внутримолекулярного присоединения енолята к нитрильной группе приводит к циклизации, что происходит очень быстро, без обнаружения продукта реакции Михаэля **382**. Протонирование **383** приводит к иминному интермедиату **384** с выделением хирального комплекса. В процессе таутомеризации образуется продукт **380** [332].



Производные кумарина являются одними из наиболее распространенных гетероциклов, встречающихся в продуктах природного происхождения. Широкий спектр биологической активности и фармакологических свойств, которыми обладают кумарины, сделало данные соединения привлекательными для изучения научным сообществом. Среди кумаринов особое значение имеют 4-гидроксикумариновые производные, например, одним из них является антикоагулянт варфарин. Среди методологий, разработанных для получения хиральных аналогов варфарина, асимметрическая каскадная реакция Михаэля/полуацетализации 4-гидроксикумарина с α , β -ненасыщенными системами стала очень привлекательной в последние годы. В 2011 году L. Lin и X. Feng применили в качестве катализатора хиральный комплекс L28b–Ni(II) в асимметрической каскадной реакции Михаэля/полуацетализации между

замещенными 4-гидроксикумаринами **385** и β,γ-ненасыщенными α-кетоэфирами **386**. В результате данной реакции были получены соответствующие хиральные аналоги варфарина **387** с количественными выходами и высокими значениями энантиомерного избытка [333].



Авторы предположили, что *N*,*N*'-диоксидный лиганд **L28b** и β,γ-ненасыщенный αкетоэфир **386** координируются к Ni(acac)₂, образуя комплекс, который 4-гидроксикумарин



Рисунок 17 – Предполагаемая модель взаимодействия субстратов 385 и 386 в координационной сфере комплекса L28b–Ni(II)

385 может атаковать только с *Re*-стороны, поскольку *Si*-сторона экранирована объемистой 2,6диэтилфенильной группой лиганда (**рисунок 17**). Соответствующий продукт каскадной реакции Михаэля/полуацетализации был получен с (*S*) конфигурацией [333].

В. М. Trost и К. Hirano провели асимметрическую каскадную реакцию Михаэля/переэтерификации между 3-гидроксиоксоиндолами **388** с *а*,*β*-ненасыщенными

сложными эфирами **389**, катализируемую биядерным комплексом, генерируемым *in situ* из Et₂Zn и **L63**. Эта реакция позволяет получать хиральные спироциклические δ -лактоны **390** с выходами от умеренных до высоких (38-98%), с *dr* до 13/1 и 47-99% *ee* [334].



Похожий биядерный комплекс, полученный из ZnEt₂ и L64, М. С. Wang и J. В. Chang применили в асимметрической каскадной реакции Михаэля/полуацетализации α гидроксиацетофенона **391** с β , γ -ненасыщенными α -кетоэфирами **392**. В результате данной реакции были получены полизамещенные хиральные тетрагидрофураны **393** с хорошими выходами 59-90% и с высокими значениями энантиомерных избытков 75-98% [335].



W. P. Deng и др. впервые успешно провели асимметрическую каскадную реакцию Михаэля/полуацетализации, катализируемую хиральными комплексами металлов. Ранее данную реакцию удалось провести в присутствии органокатализаторов [336,337]. Катализируемая хиральным комплексом L61–Ni(II) диастерео- и энантиоселективная каскадная реакция Михаэля/полуацетализации α-кетоэфиров **395** с 2-(2-нитровинил)фенолами **394** приводит к образованию полифункциональных хиральных хроманов **396**. Гетероциклы были

получены с отличными выходами 60-89%, диастерео- и энантиомерными избытками (до 99%) [330].



Авторами данной работы был предложен механизм протекания реакции для объяснения стереохимического результата. Как показано на схеме ниже, хиральный комплекс L61–Ni(II) непосредственно активирует α -кетоэфир **397** посредством образования хирального енолята Ni(II) **398**. Ni(II)–енолят **398** имеет октаэдрическую структуру в соответствии с моделью, предложенной в работе [338], а α -кетоэфир **397** занимает одну плоскость с хиральным диамином. Из-за образования водородных связей между аминогруппой лиганда L61 и нитрогруппой, нитроолефин **399** координируется к интермедиату **398** с тыльной стороны, что приводит к нуклеофильной атаке енолята Ni(II) по *Re*-стороне (переходное состояние **400**), таким образом, образуя интермедиат **401**. Затем гидроксильная группа атакует карбонильный атом углерода с *Si*-стороны C=O группы из-за стерических затруднений со стороны бензильной и нитрогруппы, что приводит к образованию хромана **402** [330].



2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

2.1 Исследование каталитической активности комплексов металлов

1,3-Дикарбонильные соединения и их производные являются предпочтительными донорами в асимметрической реакции Михаэля из-за их способности участвовать в двухточечном связывании с хиральным комплексом металла. Это приводит к образованию хелатно-упорядоченного переходного состояния. По этой причине в реакциях присоединения по Михаэлю, в которых участвуют 1,3-дикарбонильные соединения, в качестве катализаторов эффективно были использованы хиральные комплексы Pd(II), Sc(III), Cu(II), Al(III), Ni(II), Mg(II), Ir(III), Ru(II), La(III), гетеробиметаллические комплексы Al-Li и др. (таблица 1; применение данных комплексов рассмотрено в 1 разделе литературного обзора).

Можно сделать вывод, что в асимметрической реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений и их производных с α,β -непредельными кетонами или нитроолефинами наибольшим образом использовались C_2 -симметричные азотсодержащие лиганды, такие как вицинальные диамины, бис-оксазолины, бис-фосфины и N,N'-диоксиды. Наибольший интерес в качестве лигандов в металлокомплексном катализе асимметрической реакции Михаэля представляют вицинальные диамины по нескольким причинам. Во-первых, большая синтетическая доступность хиральных вицинальных диаминов по сравнению с бис-фосфинами и бис-оксазолинами. Во-вторых, вицинальные диамины, в отличие от широко используемых в катализе фосфиновых лигандов, не чувствительны к кислороду воздуха. Это особенно важно для промышленной реализации каталитических процессов.

Анализ имеющихся на сегодняшний день литературных данных указывает на то, что комплексы Ni(II), Mg(II) и Cu(II) являются наиболее перспективными катализаторами асимметрической реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений с α , β -непредельными кетонами и нитроолефинами. Использование этих координационных соединений во многих случаях позволило достичь энантиомерных избытков, превышающих 90%. Немаловажным является также то обстоятельство, что соли этих металлов являются одними из наиболее дешевых и доступных (в отличие от редкоземельных металлов и металлов платиновой группы). Поэтому комплексы этих металлов были выбраны в качестве объектов исследования.

В качестве лигандов были выбраны (1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин L1, N,N'-бис((*S*)-1-фенилэтил)этан-1,2-диимин L2, N,N'-бис[(*S*)-1-фенилэтил)]этан-1,2-диамин L3, полученные из недорогих коммерчески доступных предшественников: циклогексан-1,2-диамина и 1-фенилэтиламина.

¹ Нумерация соединений в обсуждении результатов начинается с 1 и не совпадает с нумерацией в литературном обзоре.



Разделение рацемического циклогексан-1,2-диамина 1 проводили через образование диастереомерных солей *L*- и *D*-винных кислот с последующей их двухразовой перекристаллизацией и переводом обратно в свободные амины в соответствии с известной методикой [339]. Это позволило выделить индивидуальные энантиомеры циклогексан-1,2-диамина. (1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин L1 был получен взаимодействием (1*R*,2*R*)-3 с бензальдегидом 4 и с последующим восстановлением бис-азометина 5 борогидридом натрия в среде метанола [340,341]:



N,N'-бис((S)-1-фенилэтил)этан-1,2-диимин L2 синтезирован путем взаимодействия (S)-1фенилэтиламина 7 с дигидратом тримера глиоксаля 6 по методике [342] с последующим его восстановлением борогидридом натрия в среде метанола до N,N'-бис[(S)-1-фенилэтил)]этан-1,2диамина L3:


Синтез комплексов Ni(II) осуществлен путем взаимодействия безводного NiBr₂ с хиральными N-донорными лигандами L1-L3. Синтез комплексов 8-10 на основе лигандов L1-L3 проводился при соотношении NiBr₂ / L 1 : 2 при кипячении в ацетонитриле [222, 343]:



Комплексы Mg(II) и Cu(II) с хиральным N-донорным лигандом L2 были получены *in situ* в инертной атмосфере и непосредственно использовались в каталитической реакции.

На первом этапе исследований нами был проведен поиск эффективных катализаторов асимметрического присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроолефинам. В качестве модельной использовалась реакция диэтилмалоната 11 с ω -нитростиролом 12.

Реакция проводилась при комнатной температуре в присутствии 2 мол.% комплексов Mg, Ni и Cu, как индивидуальных, так и генерируемых *in situ* из предкатализаторов – солей металлов и соответствующих лигандов.

Проведенные исследования показали, что комплекс Cu(II), полученный *in situ* из Cu(OTf)₂ и бис-азометина L2, оказался неактивным в условиях проведения эксперимента, также как и комплекс Ni(II) 9. В присутствии комплекса, генерируемого *in situ* из Mg(OTf)₂ и бисазометина L2, аддукт Михаэля 13 был получен с умеренным выходом 58% и лишь незначительным энантиомерным избытком (R)-изомера (2.1% *ee*).



Гораздо лучшие результаты были достигнуты при использовании комплексов Ni(II) с хиральными вицинальными диаминами. Так, катализ комплексом Ni(II) **10** приводил к образованию (R)-**13** с выходом 70% и 57% *ее*. Наилучшая энантиоселективность реакции (96% *ее* (S)-**13**) в сочетании с высоким выходом продукта 87% была получена при использовании комплекса Ni(II) **8** с (1R,2R)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином **L1**.



2.2 Квантово-химическое моделирование и экспериментальное исследование механизма асимметрической реакции Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений²

Так, катализатор (*R*,*R*)-8 оказался наиболее эффективным из исследованных в реакции Михаэля, поэтому следующим этапом нашей работы стало выяснение деталей механизма данной реакции в присутствии комплексов Ni. Понимание механизма позволило понять, какие реагенты и субстраты можно вводить в Ni-катализируемую реакцию, и за счет чего возникает асимметрическая индукция. Это позволило существенно расширить диапазон использования асимметрической реакции Михаэля как ключевой стадии в синтезе нерацемических гетероциклов с несколькими стереоцентрами.

Механизм асимметрического присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитроолефинам в присутствии октаэдрического комплекса бис[(1*R*,2*R*)-N,N'дибензилциклогексан-1,2-диамин- κ^2 N,N'](дибромо)никеля **8** был впервые предложен D. Evans. *Si*-ориентация нитроолефина при координации к никелю оказывается более выгодной, чем *Re*ориентация из-за стерического взаимодействия нитрогруппы алкена с бензильной группой лиганда **L1** (**рисунок 18**) [36].



Рисунок 18 – Предложенный D. A. Evans механизм и переходные состояния асимметрической реакции Михаэля

² Автор выражает признательность доценту, канд. хим. наук В.А. Ширяеву за проведение квантово-химических расчетов.

112

Предлагаемый механизм основывается на принципе «мягкой енолизации» карбонильных производных в координационной сфере металлов и не был подтвержден какими-либо экспериментальными и расчетными данными [36]. Кроме того, достижение высокой степени стереодифференциации исключительно из-за стерического эффекта со стороны бензильных заместителей в хелатном комплексе казалось сомнительным. Мы предположили, что, помимо стерического эффекта со стороны заместителей на атомах азота лигандов, существуют другие взаимодействия, которые способствуют возникновению наблюдаемой стереодифференциации [344].

На первом этапе работы нами были проведены DFT расчеты для объяснения причин наблюдаемой энантиоселективности в асимметрической реакции Михаэля между 1,3дикарбонильными соединениями и электронодефицитными олефинами (ω-нитростиролом и коричным альдегидом) в присутствии комплексов Ni(II). Первоначально была осуществлена оптимизация структур исходных комплексов при помощи молекулярной механики в силовом поле MMFF94s в программе Avogadro 1.1.1 [345]. Дальнейшая оптимизация геометрии и расчет энергии исходных комплексов, переходных состояний и продуктов реакции проводилось при помощи программного пакета Gaussian g09a [346] на уровне теории DFT с функционалом B3LYP в базисе 6-311++(2d,2p) для атомов неметаллов и базисе Lanl2TZ, включающем псевдопонтенциал, для атомов никеля при сольватации толуолом в модели IEFPCM. Данные расчеты проводились с использованием модельных соединений с более простыми структурами: ацетилацетон 14, *w*-нитростирол 12 и (25,35)-N,N'-диметил-2,3-диаминобутан 15 в качестве хирального лиганда (рисунок 19). Расчеты показали, что наиболее стабильной формой исходных комплексов является триплетное состояние. В этом состоянии наблюдается стабильная октаэдрическая координация лигандов вокруг атома никеля. Ацетилацетонатный лиганд и (2S,3S)-N,N'-диметил-2,3-диаминобутан 15 занимают четыре координационные вакансии в экваториальных положениях, а хлор и ω-нитростирол находятся в апикальных положениях. В триплетном состоянии связь между атомом кислорода ω-нитростирола и атомом никеля короче, чем в синглетном состоянии, из-за чего молекула о-нитростирола координируется ближе к аминогруппе (2*S*,3*S*)-N,N'-диметил-2,3-диаминобутана **15** с образованием водородной связи.



Рисунок 19 – Модельная реакция ацетилацетона с ω-нитростиролом в присутствии комплекса Ni(II) на основе диамина 15

Экспериментально установлено триплетное состояние комплекса бис[(1*S*,2*S*)-N,N'дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никеля (*S*,*S*)-8 и комплекса 18, полученного в реакции с диэтилмалонатом 11 (рисунок 20).



Рисунок 20 – Определение магнитной восприимчивости χ_m парамагнитных комплексов 8 и 18 методом D.F. Evans

Магнитная восприимчивость соединений оценивалась с использованием метода D.F. Evans [347-349] в соответствии с уравнением (1):

114

$$\chi_{\rm m} = (3 \bullet \Delta f) / (4 \pi \bullet F \bullet c)$$

где ∆f – разница частот двух сигналов вещества «индикатора» (гексаметидисилоксан) в Гц, найденные по ¹Н ЯМР; F – рабочая частота прибора (39,978•10⁶ Гц); с – концентрация парамагнитного вещества, моль/мл.

Магнитный момент определяли в соответствии с уравнением (2):

$$\mu = (8 \bullet \chi m \bullet T)^{0.5}$$

где µ – магнитный момент, в магнетонах Бора; Т – абсолютная температура, К. Количество неспаренных электронов *N* было определено в соответствии с уравнением (3):

$$N = -1 + (\mu^2 + 1)^{0.5}$$

Это исследование показало, что комплекс (*S*,*S*)-**8** является парамагнитным, $\mu = 3.30$ и количество непарных электронов N = 2.45. При взаимодействии комплекса (*S*,*S*)-**8** с диэтилмалонатом **11** (1 экв.) образуется комплекс **18**, для которого $\mu = 3.07$ и N = 2.23. Аналогичные результаты были получены, когда реакция комплекса (*S*,*S*)-**8** с диэтилмалонатом **11** была проведена в толуоле, а продукт присоединения был выделен. Эти данные показывают, что никелевый комплекс остается парамагнитным после взаимодействия с 1,3-дикарбонильным соединением, что подтверждает результаты расчета.

На основании оптимизированной структуры комплекса 16 были найдены два переходных состояния (ПС), соответствующих присоединению ацетилацетонатного лиганда 14 к ω -нитростиролу 12 с *Re*- и *Si*-сторон (рисунок 19). После этого были оптимизированы структуры продуктов присоединения (*R*)-17 и (*S*)-17. DFT расчеты показывают существенную разницу в энергиях активации двух направлений реакции, где



Рисунок 21 – Структуры переходных состояний с *Re* (*Re*-ΠС) и *Si* (*Si*-ΠС) ориентациями ω –нитростирола (С-серый, Н-светло-серый, N и Ni-синие, О-коричневый, Cl-зеленый). Энергетический профиль реакции Михаэля ацетилацетона 14 с ω-нитростиролом 12 на уровне DFT/B3LYP с различными базисными наборами.

атака *Re*-стороны ω-нитростирола **12** предпочтительнее атаки *Si*-стороны на 9.8 кДж/моль. Дополнительный анализ переходных состояний *Re*-ПС и *Si*-ПС показал, что значительное влияние на стереодифференциацию оказывает образование водородной связи между

аминогруппой диамина 15 и кислородом ω -нитростирола 12. При использовании квантовой теории Бэйдера «атомы в молекулах» (Quantum Theory Atoms in Molecules, QTAIM) в анализе волновой функции ПС показало, что преобладание *Re*-ПС в значительной степени определяется образованием водородной связи между аминогруппой диамина 15 и кислородом ω -нитростирола 12. Индекс бифуркации внутренних и валентных электронов θ_{CVBI} (CVBI – corevalence bifurcation index), основанный на сопоставлении значений $\eta(r)$ в критической точки функции ELF (функции локализации электронов) на водородной связи N—H···O успешно используется для корреляции экспериментальной энергии водородной связи с расчетными данными [350-352]. Соответствующий θ_{CVBI} индекс для исследуемой связи был рассчитан с помощью пакета программ MultiWFN [353] и составляет 0.034, что обычно для водородных связей средней энергии [354]. Таким образом, было установлено, что соответствующий продукт реакции (продукт *Re*) имеет более низкую энергию на 14.2 кДж/моль (**рисунок 21**).

Нами был рассмотрен коричный альдегид **19** как потенциальный акцептор Михаэля, содержащий только один атом кислорода. Предполагалось, что он может координироваться к никелю только из-за наличия одного атома кислорода, поэтому он не способен к дополнительному образованию водородной связи с аминогруппой лиганда.



Энергия активации реакции присоединения ацетилацетона 14 к коричному альдегиду 19 выше, чем в реакции с ω -нитростиролом на 11.47 кДж/моль. Два диастереомерных переходных состояния, соответствующих атаке ацетилацетонатом коричного альдегида с двух энантиотопных сторон, почти не различаются по энергиям ($\Delta E_{Re,Si} = 0.56$ кДж/моль), что указывает на эквивалентность *Re*- и *Si*-атак (рисунок 22).



Рисунок 22 – Структуры переходных состояний с *Re* (*Re*-ПС) и *Si* (*Si*-ПС) ориентациями коричного альдегида (С-серый, Н-светло-серый, N и Ni-синие, О-коричневый, Сl-зеленый). Энергетический профиль реакции Михаэля ацетилацетона 14 с коричным альдегидом 19

Чтобы экспериментально подтвердить полученные расчетные данные, мы провели реакцию присоединения по Михаэлю диэтилмалоната 11 к коричному альдегиду 19 в присутствии комплекса (*S*,*S*)-8. Аддукт Михаэля 21 был получен с низким выходом (12%). Значение удельного угла оптического вращения составляет $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = -1.75$ (*c* 2.0, CHCl₃). Сравнение данного значения для 21 с известными для него литературными данными (>99% *ee*, $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = -33.2$) [355] позволило нам сделать вывод, что нами была получена смесь изомеров, близкая к рацемической, с очень небольшим преобладанием (*R*)-изомера. Данная расчетная и экспериментальная процедура указывает на решающую роль образования водородной связи между непредельным субстратом и лигандом для стабилизации переходного состояния.



Для определения оптимальных условий расчета экспериментальной модели ранее были проведены расчеты упрощенных модельных соединений с несколькими базисными наборами (**рисунок 21**). Все расчеты проводились на уровне теории DFT/B3LYP с тремя базисными

117

наборами, которые показали близкие энергии активации для *Re* и *Si*-путей реакции и почти одинаковые различия между E_{Re}^{\neq} и E_{Si}^{\neq} : 10.3 кДж/моль для Lanl2DZ и 6-31+G(d) и 9.8 кДж/моль для 6-311++G(2d,2p) и Lanl2TZ(Ni). На основании этих результатов нами был выбран базис Lanl2DZ для расчета энергетических параметров реакции диэтилмалоната **11** с ω -нитростиролом **12**, катализируемой комплексом Ni(II) с (1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексаном-1,2-диамином. Оказалось, что энергия *Re*-ПС при участии комплекса (*S*,*S*)-**8** на 5.36 кДж/моль ниже, чем *Si*-ПС (**рисунок 23**). Разница в энтальпиях активации составила $\Delta\Delta H^{\neq} = -10.8$ кДж/моль. Разница в энтропиях активации составила $\Delta\Delta S^{\neq} = -18.4$ Дж/(моль•К).



Чтобы оценить точность выполненных расчетов, экспериментально была установлена зависимость энантиоселективности реакции присоединения диэтилмалоната 11 к ωнитростиролу 12 от температуры в присутствии комплекса 8. Реакцию проводили в диапазоне температур 0-80°C. Энантиоселективность Σ определяли по уравнению:

$$\Sigma = [\mathbf{R}]/[\mathbf{S}] = \mathbf{k}_{\mathbf{R}}/\mathbf{k}_{\mathbf{S}},$$

где k_R и k_S – константы скорости реакции образования (*R*)- и (*S*)-изомеров. Затем был построен график Эйринга (зависимость $\ln\Sigma$ от 1/Т) (**рисунок 23**). Энергия активации Гиббса рассчитана по уравнению Эйринга:

$$\Delta\Delta G^{\neq} = -RTln(k_R/k_S) = -RTln\Sigma = \Delta\Delta H^{\neq} - T\Delta\Delta S^{\neq}$$

В результате экспериментально получили следующие значения энергетических параметров: $\Delta\Delta G^{\neq} = -8.39 \text{ кДж/моль}, \Delta\Delta H^{\neq} = -13.3 \text{ кДж/моль}, \Delta\Delta S^{\neq} = -16.3 \text{ Дж/(моль•K)}.$ Расчетные данные энергетических параметров реакции отлично согласуются с экспериментальными данными, что подтверждает правильность механизма реакции Михаэля и структур возможных переходных состояний.



Рисунок 23 – Энергетический профиль и температурная зависимость энантиоселективности реакции Михаэля диэтилмалоната 11 с ω -нитростиролом 12 в присутствии комплекса 8

Таким образом, расчетным путем установлено, что для реакции ацетилацетона с коричным альдегидом энергия активации оказалась заметно выше по сравнению с реакцией ацетилацетона с ω-нитростиролом. При этом при использовании коричного альдегида в качестве акцептора Михаэля следует ожидать низкой энантиоселективности реакции в связи с очень маленькой разницей в энергиях переходных состояний при Re- и Si-атаках. Путем проведения реакций диэтилмалоната с коричным альдегидом и ω-нитростиролом в присутствии каталитического количества комплекса Ni(II) (S,S)-8 экспериментально были подтверждены данные расчеты. Наблюдение низкой степени стереодифференциации можно объяснить тем, что наличие у коричного альдегида только одного донорного атома, кислорода карбонильной группы, исключает возможность образования водородной связи с аминогруппой хирального лиганда, в отличие от ω-нитростирола, у которого два донорных атома кислорода нитрогруппы. 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. На основе полученных знаний в ходе осуществления данной работы [344] было сделано следующее заключение: при использовании асимметрической реакции Михаэля в качестве ключевой стадии в построении хиральных гетероциклов в условиях применения катализатора 8 эффективнее использовать 1,3дикарбонильные соединения и их производные с нитроолефинами в качестве доноров и акцепторов Михаэля соответственно.

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

у-Бутиролактоны являются очень распространенными химическими структурами среди органических соединений. Структурный фрагмент у-бутиролактона встречается примерно в 10% всех природных продуктов [356-359]. Известно большое разнообразие встречающихся в природе моно-, ди- и тризамещенных у-бутиролактонов; известны также сложные бициклические и трициклические природные соединения, включающие этот структурный фрагмент. Такие производные обладают широким спектром биологической активности, включая антибиотические, антигельминтные, противогрибковые, противоопухолевые, противовирусные, противовоспалительные и цитостатические свойства. Это делает производные у-бутиролактонов интересными ведущими структурами в поиске новых лекарственных средств. Многие из этих соединений являются природными веществами, например параконовые кислоты (22) [276], которые проявляют как противоопухолевую, так и антибиотическую активность. Особое значение имеют природные соединения, такие как геленалин (23), проявляющий противовоспалительные свойства [360], гиспитолиды (например, гиспитолид А (24))- недавно открытое семейство соединений, которое проявляет активность против вируса гепатита С [361] и арглабин (25)-противоопухолевое средство [362]. Кроме того, производные у-бутиролактона могут представлять интерес и для сельского хозяйства как феромоны насекомых [363,364].



3,4-Дизамещенные γ-бутиролактоны впервые были выделены из стрептомицетов, на основе которых запущено производство коммерчески значимых антибиотиков [365,366]. (*R*)-Паракониловый спирт (26) считается важным хиральным промежуточным продуктом для

синтеза большинства ауторегуляторов прокариот, таких как А-фактор (27), IM-2 (28) и SCB2 (29) [367-371].



Получение на основе хирального субстрата [372], ферментативное разделение [369,370,373] и органокатализ [371] являются распространенными стратегиями для асимметрического синтеза производных (*R*)-параконилового спирта. Создание недорогих и эффективных методов асимметрического синтеза производных у-лактона как важнейших строительных блоков для получения биологически активных соединений с применением металлокомплексного катализа, несомненно, представляет интерес.

К началу наших исследований в литературе имелся пример [374] получения рацемического 3-замещенного параконилового спирта **30**, а также бициклического γ-лактона **31** на его основе по схеме ниже:





Известно применение органокаталитического подхода в получении 3,4-дизамещенных γбутиролактонов **32** с высокими выходами, но умеренной энантиоселективностью. В качестве ключевой стадии в этом синтезе использовалась асимметрическая реакция Михаэля [375]:



Нами предложен простой и эффективный способ получения 3,4-дизамещенных γбутиролактонов, а также бициклических γ-лактонов, содержащих структурный фрагмент циклопропана, основанный на последовательности асимметрического присоединения по Михаэлю, реакции Нефа и восстановления/лактонизации [376].

В результате асимметрического присоединения диэтилмалоната 11 к нитроалкенам 12 и 33а-с в присутствии комплекса (*S*,*S*)-8 (либо (*R*,*R*)-8) были получены энантиообогащенные γ нитроэфиры (*R*)-13 и 34а-с с выходами 68-94% и 88-95% *ее*. Абсолютные конфигурации соединений (*R*)-13, 34а-с были определены на основе имеющихся литературных данных по удельным углам оптического вращения [36,377]. Энантиомерные избытки были определены методом ВЭЖХ. Для надежного установления сигналов энантиомеров на хроматограммах были синтезированы оптические антиподы этих соединений, полученные по аналогичным методикам.



Следующим шагом было проведение реакции Нефа [378,379] с участием полученных аддуктов Михаэля (R)-13 и 34а-с. В результате были получены хиральные карбоновые кислоты 35а-d с выходами 13-34%. Селективное превращение нитрометильного заместителя γ -нитроэфира в карбоксильную функциональную группу осуществляли с применением 7 экв. NaNO₂ в среде уксусной кислоты и ДМФА при нагревании реакционной массы до 50°С, аналогично литературе [380]. В ходе данной реакции параллельно с целевыми продуктами образуются 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды 36а-d. Путем флэш-хроматографии удалось выделить только 36b,d. Подтверждение строения замещенных фуроксанов 36b,d осуществляли при помощи ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Образование данного региоизомера фуроксанов 36b,d подтвердили путем сравнения спектральных данных ЯМР ¹H, ¹³C этих веществ с ранее описанными в литературе [381].



Селективное восстановление сложноэфирных групп соединений **35а-d** с помощью LiBH₄ с последующей обработкой 20% водным раствором HCl позволило получить нерацемические *транс-γ*-лактоны **37а-d** с выходами 15-62%. Спектральные характеристики полученного *γ*-лактона **37d** совпадают с литературными данными [374]. Строение *γ*-лактонов **37a-d** подтверждено с помощью ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT, HMQC и HMBC.



124



Для дальнейшего получения (1R,5S)-1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она 39 нами была проведена реакция тозилирования соединения 37d по гидроксильной группе, в результате чего было получено соединение 38 в виде индивидуального (3S,4R)-изомера. Абсолютная конфигурация у-лактона 38 установлена методом РСА (рисунок 24). Таким образом, было 37a-d. подтверждено, что ү-лактоны полученные в результате реакции восстановления/лактонизации, преимущественно образуются в виде *транс*-изомера. Путем перекристаллизации соединения 38 из метанола удалось повысить его энантиомерный избыток до >99% (установлено методом ОФ-ВЭЖХ), хотя изначально исходный аддукт Михаэля (R)-13 был получен с 95% ее. При обработке (3S,4R)-38 диазабициклоундеценом (DBU) получен бициклический лактон (1R,5S)-39 с энантиомерным избытком >99%, что было установлено с помощью метода НФ-ВЭЖХ. Абсолютная конфигурация соединения 39 была определена на основе имеющихся литературных данных по удельному углу оптического вращения [382].





Рисунок 24 – ОRTEР-диаграмма [(3*S*,4*R*)-5-оксо-4-фенилтетрагидрофуран-3-ил]метил 4метилбензолсульфоната 38 (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: CCDC 2118507)

Дополнительно нами была исследована возможность получения нерацемических γ -лактонов из хиральных γ -нитрокетонов по описанной выше процедуре. К сожалению, вместо ожидаемого γ -лактона 40, в этом случае было получено соединение 41 с выходом 82%. Вероятной причиной такого направления реакции является очень легко протекающее нитрозирование (*S*)-17 в α -положение к карбонильным группам [383]. На основе данных о подтвержденных интермедиатах [384], образующихся в результате протекания реакции Нефа первичных нитросоединений в присутсвии NaNO₂, уксусной кислоты в среде ДМСО, нами предложен возможный путь образования соединения 41 (схема 1). Изменение условий проведения реакции (замена ДМСО/АсОН на ДМСО/Н₂О в соотношении 7/1, температура 0°С, варьирование количества используемого NaNO₂) не привело к образованию диоксокарбоновой кислоты и к ее продукту лактонизации 40.





Схема 1 – Предполагаемый путь образования соединения 41 из у-кетонитросоединения 17 по реакции Нефа

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

Хиральные фосфонаты [385,386] и фосфорилзамещенные гетероциклы [387] в последние годы привлекают значительное внимание в связи с их широким спектром биологической активности. Например, SF-2312 (42) – природный антибиотик, который является ингибитором енолазы, продуцируемый актиномицетом *Micromonospora* [388]. Аналоги дипептидов с фосфонопролином, такие как соединение 43, и производные пиперидин-2-фосфоновой кислотой 44 являются мощными ингибиторами дипептидилпептидазы IV [389,390].

127

Кислородсодержащие гетероциклы, содержащие фосфорильную группу, также представляют разработки новых лекарственных средств. Известно. интерес лля что аналоги фосфорилированных углеводов 45 и 46 являются ингибиторами нейраминидазы [391,392]. Эти обстоятельства вызвали у нас интерес к поиску синтетических путей получения нерацемических фосфорилзамещенных гетероциклов. Так, в последние годы разработаны эффективные методы асимметрического синтеза хиральных фосфонатов, содержащих структурные фрагменты октагидроиндола [393], тетрагидрохинолина [394], тетрагидроизохинолина [394,395], β-карболина [396], морфолина [397] и изоиндолина [398]. Полученные в виде индивидуальных энантиомеров фосфонопролин и его аналоги [399,400] были одними из первых соединений этого ряда. Довольно неожиданным является тот факт, что пирролидин-3-илфосфоновых методы получения хиральных кислот, тетрагидропиранилфосфоновых кислот и их эфиров крайне мало изучены [401-403].



Использование атомно-эффективных методов асимметрического катализа для синтеза таких соединений чрезвычайно актуально. Образование первого стереоцентра заданной конфигурации в ходе каталитического процесса приводит к возможности создания энантиомерно чистых соединений с несколькими стереоцентрами за счет направленного регулирования диастереоселективности в последующих превращениях, которые могут реализовываться в виде ступенчатых или каскадных процессов. 2-Оксо-4-нитрофосфонаты [40,41], аддукты Михаэля β -кетофосфонатов и нитроолефинов, можно рассматривать как универсальные реагенты для синтеза различных фосфорилзамещенных гетероциклов. В данном разделе будут рассмотрены методы синтеза нерацемических фосфорилзамещенных

пирролидинов и тетрагидропиранов на основе асимметрической реакции Михаэля βкетофосфонатов с сопряженными нитроолефинам в присутствии хирального комплекса Ni(II).

2.4.1 Асимметрическое присоединение по Михаэлю β-кетофосфонатов к нитроолефинам

В качестве ключевой стадии в получении хиральных фосфорилзамещенных гетероциклов мы решили использовать асимметрическую реакцию Михаэля β -кетофосфонатов с нитроолефинами. Ранее на кафедре «Органическая химия» Самарского государственного технического университета была успешно реализована асимметрическая реакция Михаэля с участием диметил(2-оксо-2-фенилэтил)фосфоната [41] и диметил-(2-((адамантан-1-ил)-2-оксоэтил)фосфоната [40] с различными нитроолефинами в присутствии хирального комплекса Ni(II) на основе N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамина. Известно, что β -кетофосфоната [404]), а также способностью к образованию хелатов с ионами металлов [405-407]. Это позволило их успешно использовать в качестве доноров в асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексом Ni(II) – хиральной кислотой Льюиса.

 β -Кетофосфонаты **52а-е** были получены нами по реакции Арбузова из соответствующих гидразонов α -бромкетонов **49а-е** с последующим гидролизом полученных соединений **51а-е** [40,408]. Дополнительная стадия в синтезе β -кетофосфонатов **52а-е** через получение гидразонов α -бромкетонов **49а-е** была необходима, так как прямое фосфорилирование α -бромкетонов **47а-е** триметилфосфитом приводит к существенному образованию винилфосфонатов – продуктов реакции Перкова.



β-Кетофосфонат **52f** был синтезирован из хлорацетона **53** в присутствии йодида калия в среде ацетона, который преимущественно вступает в реакцию Арбузова с триметилфосфитом **50** [409].



В ходе асимметрического присоединения по Михаэлю β -кетофосфонатов **52а-f** к ω нитростиролу **12** в присутствии каталитического количества комплекса (*R*,*R*)-**8** в среде толуола при комнатной температуре нами были получены γ -нитрокетофосфонаты (2*S*,3*S*)-**54'а**, (2*R*,3*S*)-**54b-d**, (2*S*,3*S*)-**54'е** и (2*S*,3*R*)-**54f** с умеренными выходами 21-50%, диастереомерными соотношениями от 14/1 до 1/- и с высокими энантиомерными избытками >99% [410].



В случае, когда в качестве доноров Михаэля используются β -кетофосфонаты **52a** и **52e** с пространственно затрудненными заместителями 1-Ad и 2-MeOC₆H₄, соответственно, в ходе асимметрического присоединения к ϖ -нитростиролу **12** преимущественно образуются диастереомеры (2*S*,3*S*)-**54'a** и (2*S*,3*S*)-**54'e**. Константы спин-спинового взаимодействия протонов метиновых групп данных γ -нитрокетофосфонатов равны 10.8 Гц, что соответствует (2*S*,3*S*)-конфигурации. Данное заключение основывается на экспериментальных данных опубликованных в работе [41] для диастереомера диметил [(2*S*,3*R*)-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбут-2-ил]фосфоната, абсолютная конфигурация которого установлена методом РСА, с

константой спин-спинового взаимодействия протонов метиновых групп 6.9 Гц. Поэтому можно считать, что γ -нитрокетофосфонаты **54a-d,f** имеют (2*R*,3*S*)-абсолютную конфигурацию, так как константы спин-спинового взаимодействия протонов метиновых групп находятся в диапазоне 6.4-7.2 Гц.



Стоит отметить, что в результате асимметрической реакции были получены аддукты Михаэля с очень хорошими выходами, но в ряде случаев они образовывались в виде смеси диастереомеров. Выходы уже индивидуальных диастереомеров были очень разными и не всегда удовлетворительными. Индивидуальные диастереомеры γ -нитрокетофосфонатов (2*R*,3*S*)-**54а-d**, (2*S*,3*S*)-**54'a**, (2*R*,3*R*)-**54'd**, (2*S*,3*S*)-**54'e** и (2*S*,3*R*)-**54f** были получены перекристаллизацией аддуктов Михаэля из соответствующих растворителей. γ -Нитрокетофосфонат (2*R*,3*S*)-**54a** был получен с низким выходом 5% и выделен в виде индивидуального диастереомера с *dr* 30:1 путем двукратной перекристаллизации из бензола. Его другой диастереомер (2*S*,3*S*)-**54'a** с *dr* 25:1 был обогащен путем перекристаллизации из метанола. Также, γ -нитрокетофосфонаты (2*R*,3*S*)-**54'e**, (2*R*,3*R*)-**54'd** и (2*S*,3*S*)-**54d** выделено перекристаллизацией из этанола, а (2*R*,3*S*)-**54c** – из толуола. Диастереомерное соотношение продуктов определяли с помощью метода ЯМР ³¹Р спектроскопии.

При установлении энантиомерных избытков γ -нитрокетофосфонатов для начала были получены соответствующие их антиподы в тех же условиях реакции Михаэля при использовании комплекса (*S*,*S*)-**8** в качестве катализатора. Разделение соответствующих энантиомеров γ -нитрокетофосфонатов **54'a**, **54b**, **54d** и **54'e** было осуществлено методом НФ-ВЭЖХ с использованием хиральной стационарной фазы. В данной системе не удалось разделить энантиомеры γ -нитрокетофосфоната **54c**. Эффективное разделение стереоизомеров **54c** наблюдали при использовании метода ОФ-ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе. Разделение энантиомеров соединения **54f** не удалось методами ОФ- и НФ-ВЭЖХ, поэтому нами были предприняты попытки разделения энантиомеров диметил (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)- и (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-гидрокси-2,6-диметил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-

ил]фосфоната 77b (продукт реакции Анри/полуацетализации соединения 54f, см. раздел 2.4.3) с

использованием НФ-ВЭЖХ. Установлено, что энантиомерный избыток соединения **77b** составляет >99%.

В рамках данной работы нами были предприняты попытки синтеза енамина **55** путем обработки γ-нитрокетофосфоната **54f** 2M раствором аммиака в этаноле для дальнейшего получения на его основе диаминофосфоновых кислот и фосфорилзамещенных азотсодержащих гетероциклов. Неожиданно для нас вместо ожидаемого соединения **55** был получен пиррол **56** с выходом 68%. Возможный путь его образования представлен на схема 2 [411]. Таким образом, установленно, что полученные γ-нитрокетофосфонаты также можно использовать как исходные субстраты в синтезе азотсодержащих ароматических гетероциклов.



Схема 2 – Предполагаемый путь образования соединения 56 из у-нитрокетофосфоната 54f

2.4.2 Разработка методов получения нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе хиральных *у*-нитрокетофосфонатов

Ключевая роль аминокислот в химии живых организмов и в качестве структурных единиц пептидов и белков вызвала повышенный интерес к химии и биологии их миметиков. Интересным классом таких миметиков являются циклические аминофосфоновые кислоты, которые являются аналогами аминокислот. Их незначительная токсичность для млекопитающих и тот факт, что они очень эффективно имитируют аминокислоты, делают их чрезвычайно важными антиметаболитами, которые конкурируют со своими карбоксильными аналогами за активные сайты ферментов и других клеточных рецепторов. Замена карбоксильной группы фрагментом фосфоновой кислоты имеет ряд важных особенностей, вытекающих из их различий в форме (тетраэдрическая геометрия фосфоновой группы и плоская геометрия карбоксильной), кислотности (фосфоновые кислоты значительно более сильные) и стерическом объеме (атом фосфора имеет значительно больший радиус, чем атом углерода).

γ-Аминофосфоновые, γ-аминофосфиновые и γ-аминофосфинистые кислоты, например такие как **57-62**, являются биоизостерами γ-аминокислот (ГАМК) и представляют значительный интерес как соединения с потенциальной нейротропной активностью [412].



Нерацемические пирролидин-3-илфосфоновые кислоты могут рассматриваться как циклические аналоги рассмотренных выше нейротропных соединений. На сегодняшний день широко изучены способы асимметрического синтеза пирролидин-2-илфосфоновых кислот [399,400,413-415], чего нельзя сказать про методы получения пирролидин-3-илфосфоновых кислот [416].

Энантиоселективное асимметрическое присоединение по Михаэлю β -кетофосфонатов к нитроолефинам позволило нам рассматривать эту реакцию как ключевую стадию в синтезе пирролидин-3-илфосфоновых кислот. Благодаря полученным индивидуальным стереоизомерам γ -нитрокетофосфонатов с двумя стереоцентрами нам удалось путем их восстановительной циклизации диастереоселективно получить соответствующие 2,3,4-тризамещенные пирролидины с тремя смежными стереоцентрами определенной конфигурации.

Ha провели оптимизацию условий первом этапе ΜЫ восстановления γнитрокетофосфонатов, используя разные восстановительные системы. Подбор условий восстановления проводили на соединении 54b. Использование в качестве восстановительной системы Zn/AcOH не привело к успеху. Нами был получен соответствующий пирролидин в виде сложной смеси, в спектре ЯМР ¹Н которого также присутствовали сигналы другого диастереомера, отсутствие диастереоселективности что указало на реакции

восстановления/циклизации при использовании данной воостановительной системы. Мы предположили, что гидрирование **54b** в присутствии подходящего катализатора приведет к образованию индивидуального диастереомера соответствующего пирролидина. Гидрирование **54b** в присутствии никеля Ренея или Pd/C (10%) в различных растворителях (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, TГФ, EtOAc) приводило к образованию смеси продуктов, среди которых были идентифицированы **64** и **65**.



Образование соединений **64** и **65** объясняется процессом дезалкилирования промежуточного фосфоната **63b** в результате нуклеофильной атаки второй молекулой пирролидина. В литературе встречаются примеры, свидетельствующие о способности вторичных аминов дезалкилировать фосфонаты [417-419]. При проведении гидрирования в уксусной кислоте в присутствии катализатора Pd/C (10%) нам удалось достичь удовлетворительного выхода продукта восстановления. Однако пирролидин **63b** является нестабильным и в процессе его выделения методом колоночной хроматографии он превращается в соединения **64** и **65**. Поэтому, чтобы избежать данного побочного процесса, нами было решено провести формилирование пирролидина **63b** до его выделения колоночной хроматографией. Полученный продукт **66b** является стабильным и был выделен с помощью колоночной хроматографии в виде смеси ротамеров с соотношением **4**.8:1. Методом РСА была установлена (2R,3R,4S)-конфигурация полученного соединения (**рисунок 25**) [410].



Рисунок 25 – ORTEP-диаграмма диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дифенил-1-формилпирролидин-3ил]фосфоната 66b (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: CCDC 1919294)

Пирролидин-3-илфосфоновая кислота **67b** была получена в виде хлоргидрата гидролизом **66b** в 20 %-ной соляной кислоте. Таким же образом проводили гидрирование фосфонатов **54c,d,f** с последующим формилированием и кислотным гидролизом формильных производных **66c,d,f**. В результате чего были получены пирролидин-3-илфосфоновые кислоты **67c,d,f** [410]. (2R,3R,4S)-конфигурация полученных фосфонатов предполагается на основании данных РСА для соединения **66b**.



Стоит отметить, что кислотный гидролиз соединений **66с** и **66d** до соответствующих фосфоновых кислот проводили в 5 %-ной соляной кислоте в течение 33 ч (**таблица 8**), так как в 20 %-ной соляной кислоте при нагревании до 100 °C происходит кислотное расщепление простой эфирной связи с образованием соответствующих гидроксифенильных производных.



		Соотношение продуктов гидролизаб				
Водн.	Время	HO ∥ Ph	HO ∥ Ph	MeO ∥ Ph		
p-p HCl,	реакции,	но-Ри,	HO	HO-Pm,		
% ^a	Ч	MeO	HO N. HCI	MeO N· HCl		
		67d	68	69		
20	15	1.00	1.52	_		
20	48	-	1.00	_		
5	33	1.00	-	_		
2	33	1.00	-	2.42		

Таблица 8. Оптимизация условий кислотного гидролиза соединения 66d

^аНагревание реакционной массы до 100 °C; ⁶Установлено методами ЯМР ³¹Р и ¹Н



При восстановлении в тех же условиях γ-нитрокетофосфонатов **54'a** и **54'e** с 1-Ad и 2-MeOC₆H₄ заместителями при карбонильной группе не наблюдалось образования соответствующих пирролидинов **63'a** и **63'e**. Гидрирование **54'a** и **54'e** останавливается на стадии образования пирролинов **70'a** и **70'e**. Мы предполагаем, что это связано с влиянием объемистых заместителей в структурах полученных пирролинов, которое препятствует хемосорбции субстрата на поверхности катализатора.



70'а: R = 1-Ad, выход 46%, *dr* 1:0; 70'е: R = 2-MeOC₆H₄, выход 43%, *dr* 1:0

2.4.3 Разработка методов получения нерацемических тетрагидро-2*H*-пиран-3илфосфонатов на основе хиральных у-нитрокетофосфонатов

Учитывая высокую роль гликозилфосфатов и их дифосфатных производных, выступающих биологическими гликозильными донорами в процессах гликозилирования, в настоящее время большое внимание уделяется их стабильным аналогам, которые могут выступать в качестве конкурентных ингибиторов гликозилтрансферазы. По этим причинам были получены гликозилфосфонатные аналоги альдозо-1-фосфатов типа **A** и **B** [420].



Известно, что глюкозо-6-фосфатаза является основным регулятором метаболизма глюкозы, катализируя последнюю стадию глюконеогенеза и гликогенолиза путем дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата, генерируя глюкозу и неорганический фосфат. В результате данные ингибиторы глюкозо-6-фосфатазы представляют интерес как потенциальные средства для лечения диабета II типа, а также как инструменты исследования метаболизма глюкозы и выработки живыми организмами данного фермента [421]. Получены многие аналоги глюкозо-6-фосфата типа **A** с заместителями: CH₂-P [422,423], CH₂-CH₂-P [422-424], CH₂-CHF-P [424,425] и CH₂-CF₂-P [426].



В фосфонатах типа **В** фосфор непосредственно связан с аномерным атомом углерода моносахарида С-Р связью. Известны фосфонатные аналоги *N*-ацетилнейраминовой кислоты:



Эти соединения являются потенциальными ингибиторами нейраминидазы – очень важного поверхностного антигена различных штаммов вируса гриппа. Данный фермент катализирует гидролиз концевых сиаловых кислот, α-D-связанных с гликопротеинами, гликолипидами и олигосахаридами рецепторов клетки [427].

Разрабатывая стратегию синтеза полизамещенных тетрагидропиранов, ΜЫ рассматривали два возможных пути: асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов 52a-f к гидроксиметилнитростиролу 71 с последующей *one-pot* реакцией полуацетализации и каскадную реакцию Анри/полуацетализации полученных аддуктов Михаэля 54. Первая синтетическая стратегия представлялась более привлекательной, так как меньше стадий и не требовалось выделение промежуточных продуктов. С целью разработки данного метода получения фосфорил-замещенных тетрагидропиранов с четырьмя стереоцентрами, нами была проведена каскадная реакция Михаэля/полуацетализации с использованием ацетоуксусного эфира в качестве донора Михаэля. Взаимодействие ацетоуксусного эфира 72 с (Е)-2-нитро-3фенилпроп-2-ен-1-олом 71 в присутствии комплекса Ni(II) (S,S)-8 приводило к образованию хирального тетрагидро-2*H*-пирана 73 в виде индивидуального диастереомера с выходом 69% [428].



Стереоконтроль образования тетрагидропиранового цикла осуществляется за счет наличия стереоцентров с соответствующей конфигурацией, сформированных на стадии асимметрического присоединения по Михаэлю 72 к 71 в присутствии комплекса (*S*,*S*)-8 (схема 3).



Схема 3 – Путь получения тетрагидро-2*H*-пирана 73 в ходе каскадной реакции Михаэля/полуацетализации ацетоуксусного эфира 72 с (*E*)-2-нитро-3-фенилпроп-2-ен-1-олом 71

Благодаря полученным спектральным данным ЯМР ¹Н нами была установлена относительная конфигурация в 3, 4 и 5-положениях тетрагидропирана 73, так как константы спин-спинового взаимодействия протонов ${}^{3}J_{\rm HH}$ равны 12.4 и 11.2 Гц, что соответствует их аксиальному расположению. Известно, что в ходе асимметрического присоединения по

Михаэлю 72 к 71 в присутствии комплекса (S,S)-8 формируется хиральный центр с (R)абсолютной конфигурацией (так как в тех же условиях реакция Михаэля между ацетоуксусным эфиром и ϖ -нитростиролом дает продукт с (3R)-абс. конфигурацией [36]). Таким образом, нами было сделано заключение, что полученный тетрагидропиранол 73 имеет (3S,4R,5R)абсолютную конфигурацию. Абсолютную конфигурацию атома углерода C-2 не удалось установить, поэтому в тексте имеет условное обозначение как (R^*) . Спектральные данные ЯМР ¹H, ¹³C тетрагидропиранола 73 совпадают с данными из литературного источника [429].



Нами была проведена реакция дегидратации тетрагидропиранола **73** путем нагревания в толуоле в присутствии каталитического количества *n*-TCK (5 мол. %). В результате был получен 2*H*-дигидропиран (3*R*,4*S*)-**74**. Спектральные данные (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C) данного соединения соответствуют спектральным данным из литературного источника [429].



Значение удельного угла оптического вращения полученного нами соединения (3*R*,4*S*)-74 $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = +269.5$ (с 1.1, CHCl₃), которое сопоставимо значению, но противоположно по знаку углу приведенному в работе [429] для (3*S*,4*R*)-74: $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = -266.9$ (с 1.1, CHCl₃). На основании этих данных сделан вывод, что полученный 2*H*-дигидропиран (3*R*,4*S*)-74 является антиподом соединения, описанного в литературе.

К сожалению, при использовании в качестве донора Михаэля β-кетофосфоната **52f** мы не наблюдали протекание асимметрической реакции Михаэля/полуацетализации с образованием тетрагидропиранилфосфоната **75**.



Впервые нами была осуществлена синтетическая последовательность асимметрической реакции Михаэля и каскадной реакции Анри/полуацетализации в синтезе фосфорилзамещенных тетрагидро- и дигидропиранов – оптически активных фосфонатных аналогов природных фосфатов моносахаридов [410].

Для получения полифункциональных тетрагидро-2Н-пиран-3-илфосфонатов ΜЫ использовали аддукт Михаэля (2S,3R)-54f, который удалось вовлечь в каскадную реакцию Анри/полуацетализации с алифатическими и ароматическими альдегидами. Для оптимизации условий данной реакции использовались разные основания как отдельно, так и в комбинации с межфазными катализаторами в протонных и апротонных растворителях (таблица 9). Реакция фосфоната 54f с пропионовым альдегидом 76a использовалась в качестве модельной. Первоначально оптимизация каскадной реакции Анри/полуацетализации проводилась в присутствии 1.0 экв. органических оснований в среде ТГФ. При использовании N,Nдиметиланилина и триэтиламина реакция не проходила (таблица 9, строки 1,2), а в присутствии более сильных оснований в протонных растворителях (строки 5,6,7,11) наблюдалось быстрое превращение исходного фосфоната 54f в неустойчивое соединение 78. Мы исследовали возможность катализа каскадной реакции неорганическими основаниями в комбинации с катализаторами межфазного переноса. При проведении реакции в водно-органической среде (строки 8,9,11,12) наиболее удачным было использование в качестве катализатора карбоната калия в сочетании с хлоридом бензилтриэтиламмония (строка 12). Стоит отметить, что соотношение ТГФ:H₂O 7.5:1 существенно для получения продукта 77а. Использование карбоната калия в качестве основания с 18-краун-6 в апротонных растворителях (строки 13-15) приводит также к образованию целевого продукта 77а, но с меньшими выходами и меньшей диастереоселективностью.



Таблица 9. Оптимизация условий реакции Анри/полуацетализации фосфоната 54f с пропионовым альдегидом 76a^a

N⁰	Основание/МФК	Растворитель	Время, ч	Выход 77а , %	<i>dr</i> 77a ⁶	Выход 78
1	PhNMe ₂ /-	ΤΓΦ	72	0	-	0
2	Et ₃ N/-	ΤΓΦ	72	0	_	0
3	Et ₃ N/-	AcOH	72	0	_	0
4	ДБУ/-в	ΤΓΦ	72	0	-	0
5	КF/18-краун-б ^г	<i>i</i> -PrOH	0.6	0	_	основной продукт
6	Cs ₂ CO ₃ /-	<i>i</i> -PrOH	0.6	0	_	основной продукт
7	Mg(OMe) ₂ /-	МеОН	24	0	-	основной продукт
8	К ₃ РО ₄ /ТЭБАХ ^г	ТГФ:H ₂ O 1:1	24	0	_	0
9	LiCl/-	ТГФ:H ₂ O 1:1	24	0	_	0
10	К ₂ СО ₃ / ТЭБАХ ^г	ΤΓΦ	72	0	-	0
11	К ₂ СО ₃ / ТЭБАХ ^г	ТГФ:H ₂ O 1:1	1.5	0	-	основной продукт
12	К2СО3/ ТЭБАХ ^г	ТГФ:H2O 7.5:1	72	34	1:0	0
13	К ₂ СО ₃ /18-краун-б ^г	MeCN	24	30	11:1	0
14	К ₂ СО ₃ /18-краун-б ^г	ΤΓΦ	24	17	16:1	0
15	К ₂ СО ₃ /18-краун-6 ^г	CH ₂ Cl ₂	24	12	10:1	0

Примечания: ^аусловия реакции: фосфонат **54f** 1.58 ммоль, альдегид **76a**, 15.8 ммоль, растворитель 17 мл, основание 1.58 ммоль, 25 °C; ⁶определено методом ЯМР ¹Н; ^вфосфонат **54f** полностью расходовался и наблюдалось образование неидентифицированной смеси продуктов; ^гсодержание катализатора межфазного переноса 0.158 ммоль (10 мол.%)

Для соединения **78**, образование которого мы наблюдали в некоторых случаях (**таблица 9**, строки 5,6,7,11) в качестве основного продукта, были получены спектральные данные ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P, но для надежного подтверждения данной структуры мы провели дополнительную реакцию с бензоилхлоридом. В результате чего получено стабильное соединение **79** с выходом 85%.



Вицинальные константы спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ¹Н протонов метиновых групп соединений **78** и **79** равны 3.4 и 2.8 Гц, соответственно. Это указывает на то, что дигидрофуран **78** был получен в виде *транс*-изомера, так как область значений для *цис*дигидрофуранов ³J_{HH} = 7-10 Гц [430,431], а для *транс*-дигидрофуранов–³J_{HH} = 2.5-7.5 Гц [432,433]. Основываясь на установленной методом ЯМР относительной конфигурации дигидрофуранов **78** и **79**, мы полагаем, что данные соединения имеют (4*S*,5*R*)- и (2*S*,3*S*)абсолютные конфигурации соответственно, так как хиральный центр на атоме углерода, связанном с фенильной группой, не затрагивается в ходе химических превращений.



Проведение в оптимизированных условиях каскадной реакции Анри/полуацетализации фосфоната (2*S*,3*R*)-**54f** с альдегидами **76a-f** привело к получению нерацемических тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов **77a-f** с умеренными выходами 30-36% и высокой диастереомерной чистотой (**таблица 10**) [410].



$\mathbb{N}_{\underline{0}}$	R	Продукт	Выход, %	dr^{a}	<i>ee</i> , % ⁶
1	Et	77a	34	1:0	-
2	Me	77b	36	14:1	>99
3	<i>n</i> -Pr	77c	35	10:1	—
4	<i>i</i> -Bu	77d	30	9:1	—
5	Ph	77e	32	1:0	_
6	$4-ClC_6H_4$	77f	30	1:0	_

Таблица 10. Каскадная реакция Анри/полуацетализации фосфоната 54f с альдегидами 76a-f

Примечания: ^аопределено методом ЯМР ¹Н; энантиомерный избыток определяли только для соединения **77b** методом НФ-ВЭЖХ.

Стереоконтроль образования тетрагидропиранового цикла осуществляется за счет наличия двух стереоцентров, сформированных на стадии получения γ-нитрокетофосфоната **54f** в ходе асимметрического присоединения по Михаэлю (**схема 4**).



Схема 4 – Путь получения тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов **77а-f** в ходе каскадной реакции Анри/полуацетализации *у*-нитрокетофосфоната **54f** с альдегидами **76a-f**

В спектрах ЯМР ¹Н тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов **77а-f** наблюдались сигналы метиновых групп с характерными для аксиально расположенных атомов водорода константами спин-спинового взаимодействия (${}^{3}J_{\rm HH} \approx 12$ Гц). Абсолютная (2S,3R,4S,5S,6R)-конфигурация соединения **77b** была подтверждена методом РСА (**рисунок 26**). Все атомы водорода и гидроксильная группа соединения **77b** занимают аксиальные положения, в то время как остальные заместители – экваториальные положения. Эти данные согласуются с данными ЯМР
¹Н для других полученных тетрагидро-2*Н*-пиран-3-илфосфонатов **77а,с-f**, поэтому их абсолютные конфигурации были приняты по аналогии.



Рисунок 26 – ОКТЕР-диаграмма диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2- гидрокси- 2,6-диметил-5нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3- ил)фосфоната **77b** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: ССDС 1846644)

Нами был получен дигидропиран **80** из соединения **77b** по реакции дегидратации в виде единственного стереоизомера с выходом 86% [410].



Подводя итоги раздела 2.4, стоит сказать, что разработана удобная методология синтеза фосфорилзамещенных пирролидинов с тремя смежными стереоцентрами посредством асимметрического присоединения β-кетофосфонатов к нитроолефинам с последующей восстановительной циклизацией энантиообогащенных, диастереомерно чистых аддуктов Михаэля. Настоящее исследование также демонстрирует, что диастереоселективная каскадная реакция Анри/полуацетализации γ-нитрокетофосфоната с альдегидами приводит к получению хиральных тетрагидропиранилфосфонатов с высокой диастереомерной чистотой. Эти методы позволяют получать высокоэнантиообогащенные фосфорилзамещенные гетероциклы из легкодоступных β-кетофосфонатов с использованием недорогого комплекса Ni(II) в качестве

катализатора на ключевой стадии. Данные результаты были нами опубликованы и представлены в работе [410].

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

Дигидрофураны и их производные являются строительными блоками многих биологически активных соединений природного происхождения, агрохимикатов и фармацевтических препаратов. Например, такие как хеймонофиллаль (81), который проявляет нематоцидную активность [434-436], джиадифенлактон А (82), проявляющий противовирусную активность [437], и иноскавин А (83), проявляющий антиоксидантную активность [438,439].



Нерацемические дигидрофураны являются прекурсорами для получения некоторых биологически активных тетрагидрофуранов. Например, дезокси-С-нуклеозиды (84) (потенциальные терапевтические агенты) [440,441], виргатусин (85) (противогрибковая активность) [442] И нимфона (86) (цитотоксическая активность) [443] получают непосредственно из нерацемических дигидрофуранов.



с луклеозиды (64)

Нахождение эффективных методов асимметрического синтеза 2,3-дигидрофуранов является одной из важных задач в органической химии. В последние годы был разработан ряд синтетических стратегий на основе асимметрического [4+1]-циклоприсоединения [444-447], [3+2]-циклоприсоединения [431,448] и на основе энантиоселективной модификации реакции Фейста-Бенари [449-452]. Применение этих методов ограничено использованием небольшого ряда исходных субстратов и сравнительно низкой энантиоселективностью реакций. Известна самая первая работа по однореакторному синтезу рацемических дигидрофуранов на основе реакции Михаэля в качестве ключевой стадии [453]. На сегодняшнее время широко изучены органокаталитические методы однореакторного синтеза 2,3-дигидрофуранов на основе асимметрического присоединения по Михаэлю [454-462]. Похожие стратегии получения нерацемических 2,3-дигидрофуранов путем применения хиральных комплексов металлов до этого времени в литературе отсутствовали. Органокаталитические реакции успешно протекают в том случае, когда используется большое количество органического катализатора (от 10 мол. %). Кроме того, органокатализаторы, полученные из алкалоидов хинного дерева, достаточно дорогие, что снижает практическую ценность данных методов. Поэтому нами был разработан эффективный способ получения хиральных дигидрофуранов из хиральных у-бромзамещенных кетонитросоединений – продуктов реакции присоединения по Михаэляю 1.3-дикарбонильных

соединений к α-бромнитроолефинам в присутствии 2-х мол. % хирального комплекса Ni(II) 8 [463].

В качестве доноров Михаэля нами были использованы адамантилсодержащие 1,3дикарбонильные соединения, которые были получены следующим образом.

1. При взаимодействии адамантилметилкетона (87) с уксусным ангидридом (88) в среде эфирата трехфтористого бора был получен комплекс 89 с выходом 48 %, из которого получили 1-(адамантан-1-ил)бутан-1,3-дион (90) с выходом 62 % по следующей методике [464].



2. В результате реакции силилирования фенилметилкетона (91) триметилхлорсиланом был получен силиловый эфир енола 92, который в реакции с хлорангидридом адамантан-1-карбоновой кислоты (93) в присутствии хлорида олова(IV) дает продукт 94 с выходом 45 % [465].



3. При взаимодействии адамантилметилкетона (87) с диэтилкарбонатом в присутствии NaH нами был получен этил 3-(адамантан-1-ил)-3-оксопропионат (95) с выходом 60 % по следующей методике [466].



Известно, асимметрического Михаэлю что реакции присоединения по адамантилсодержащих 1,3-дикетонов 90, 94 и этил 3-(адамантан-1-ил)-3-оксопропионата 95 к ∞-нитростиролу 12 в присутствии каталитического количества комплекса бис[(1*R*.2*R*)-N,N'дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никеля протекают с удовлетворительными выходами и с высокими энантиомерными и диастереомерными избытками продуктов [467,468]. Таким образом, Ni(II)-катализируемое асимметрическое присоединение *β*-кетоэфиров и 1,3дикетонов к β-бромзамещенным нитростиролам представляет собой удобный путь к ранее неизученным хиральным адамантилсодержащим 4,5-дигидрофуранам. Для этого нами были получены β-бромзамещенные нитростиролы. По реакции Анри между ароматическими альдегидами и нитрометаном с последующей реакцией дегидратации были получены нитростиролы 12, 33а, 96-98 с выходами 52-87% [469]. Данные нитроолефины бромировали по двойной связи в β -положение по известной методике [470], в результате чего были получены β бромзамещенные нитростиролы 99-103 с выходами 45-83%.



В ходе асимметрического присоединения по Михаэлю 1,3-дикарбонильных соединений 14, 90, 94, 95, 104 и β -кетофосфоната 52b к β -бромзамещенным нитростиролам 99-103 в присутствии комплекса никеля (*R*,*R*)-8 были получены соединения 105а-j с выходами 35-95% [463]. Эти реакции протекают энантиоселективно, но не диастереоселективно. В ряде случаев реакция Михаэля приводила к образованию четырех диастереомеров, что было установлено по ЯМР ¹H спектроскопии. Последующая перекристаллизация аддуктов Михаэля приводила к некоторому диастереомерному обогащению (таблица 11). Абсолютная конфигурация атома C-3 полученных нитрокетонов 105а-j – (*S*)-конфигурация, где наши предположения основаны на данных раних результатов (см. разделы 2.1, 2.2, 2.4), а также данных других авторов [35,36,40,41]. В дальнейшем абсолютная конфигурация атома C-3 подтверждена расчетными данными по абсолютной конфигурации полученных из этих аддуктов дигидрофуранов 106а-j (см. ниже).



Таблица 11. Асимметрическая реакция Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений **14**, **90**, **94**, **95**, **104** и β-кетофосфоната **52b** с β-бромзамещенными нитростиролами **99-103**^а

N⁰	Донор Михаэля	Акцептор Михаэля	Продукт 105	Выход 105 , % ^б	<i>dr</i> 105 ^в
1	14	99	105a	95	1.1 : 1.0
2	90	99	105b	56	5.0 : 1.0
3	90	100	105c	70	1.6 : 1.0
4	90	101	105d	71	3.7 : 2.4 : 1.1 : 1.0
5	90	102	105e	64	4.1:3.9:2.1:1.0
6	90	103	105f	40	1.5 : 1.0
7	104	99	105g	58	1.3 : 1.0
8	94	99	105h	35	1/-
9	95	99	105i	40	1.6 : 1.0
10	52b	99	105j	58	23.0 : 22.0 : 3.0 : 1.0

Примечания: ^аусловия реакции: карбонильные соединения **14**, **90**, **94**, **95**, **104**, **52b** (2.2 ммоль), β-бромзамещенные нитростиролы **99-103** (2.2 ммоль), толуол (2 мл), комплекс Ni(II) (*R*,*R*)-**8** (0.044 ммоль), rt, 24 ч.; ⁶после перекристаллизации из MeOH (строки 2, 3, 9) и из толуола (строки 7, 8), после флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: CCl₄, строки 1, 4, 5, 6, 10); ^вопределено методом ЯМР ¹Н.

Следующим этапом нашей работы было получение нерацемических *транс*-4,5дигидрофуранов из аддуктов Михаэля **105а-ј**. 5-*Экзо-тет*-циклизация 3-(2-бром-2-нитро-1фенилэтил)пентан-2,4-диона **105а** в присутствии карбоната калия (1.0 экв.) в среде ТГФ приводит к образованию одного диастереомера *транс*-4,5-дигидрофурана **106а** с выходом 85%.



Совпадение значения константы спин-спинового взаимодействия, полученного нами в виде индивидуального изомера 4,5-дигидрофурана **106а**, (${}^{3}J_{\rm HH}$ 2.0 Гц) с известными литературными данными этого соединения [458] позволяет предположить, что абсолютная конфигурация **106а** такая же, как у 4,5-дигидрофурана, полученного Zhang и др. – (4*R*,5*R*).

Однако синтез 4,5-дигидрофурана **106b** из адамантилсодержащего соединения **105b** в тех же условиях не увенчался успехом. Таким образом, нами проводилась оптимизация условий реакции 5-*экзо-тет*-циклизации аддукта **105b** в присутствии других оснований и в различных средах (**таблица 12**). При использовании водного раствора NaOH наблюдалось деацетилирование нитродикетона **106b** с образованием соединения **107** (**таблица 12**, строка 5). При проведении реакции в ацетонитриле с использованием 1 экв. DMAP в качестве основания был получен продукт **106b** с выходом 74% в течение 24 ч. (строка 7). При использовании в качестве растворителя хлористого метилена с тем же основанием скорость образования 4,5-дигидрофурана оказалась гораздо ниже: для полной конверсии реакции потребовалось 72 ч. (строка 6). Структура **106b** была подтверждена с помощью ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии с дополнительным применением двумерных экспериментов HMQC и HMBC. Отсутствие взаимодействия между **H**-C(4) и **H**-C(5) в спектре NOESY позволило нам предположить, что у полученного соединения **106b** *транс*-конфигурация.



N⁰	Основание	ΜΦΚ ⁶	Растворитель	Время, ч	Выход 106b , %	Выход 107 , %
1	K ₂ CO ₃	_	ΤΓΦ	24	_	_
2	КОН	18-краун-б	бензол	36	-	_
3	AcONa	ТБАБ	$H_2O^{\rm B}$	6	_	—
4	K ₂ CO ₃	KI/18-краун-б	MeCN	5	_	_
5	NaOH ^r	-	H ₂ O	6	-	50 ^д
6	DMAP	_	CH_2Cl_2	72	74 [¤]	-
7	DMAP	-	MeCN	24	74 ^д	_

Таблица 12. Оптимизация условий реакции 5-экзо-тет-циклизации аддукта 105b^а

Примечания: ^аусловия реакции: соединение **105b** (0.94 ммоль), основание (0.94 ммоль), растворитель (5 мл), rt; ^бкатализатор межфазного переноса (0.094 ммоль); ^втемпература 70°С; ^гNaOH (2.10 ммоль); ^дпосле перекристаллизации из MeOH.

В оптимизированных условиях из аддуктов **105а-g** были получены нерацемические 4,5дигидрофураны **106а-g** в виде индивидуальных *транс*-изомеров с выходами 50-85% и 84-99% *ее* (**таблица 13**) [463]. Вицинальные константы спин-спинового взаимодействия протонов **H**-C(4) и **H**-C(5) дигидрофуранового кольца для соединений **106а-g** составляют ³*J*_{HH} 1.0-2.0 Гц, что характерно для *транс*-изомеров (для *транс*-дигидрофуранов– 2.5-7.5 Гц [432,433], для *цис*дигидрофуранов – 7-10 Гц [430,431]).



		10000 8		
N₂	Продукт 106	Выход, %	dr^{6}	<i>ее</i> , % ^{в,г}
1	106a	56	1/-	94
2	106b	77	1/-	99
3	106c	57	1/-	89
4	106d	61	1/-	92
5	106e	56	1/-	90
6	106f	50	9.0:1.0	84 [¤]
7	106g	85	1/-	96

Таблица 13. Синтез 4,5-дигидрофуранов 106а-g путем 5-экзо-тет-циклизации аддуктов 105а-g^a

Примечания: ^аусловия реакции: соединение **105а-g** (0.94 ммоль), DMAP (0.94 ммоль), MeCN (5 мл), rt, 24 ч; ^бустановлено с помощью ЯМР ¹Н; ^вдля надежного отнесения пиков энантиомеров на хроматограммах были синтезированы оптические антиподы продуктов **106а-g** по аналогичной методике при использовании комплекса Ni(II) (*S*,*S*)-**8**; ^гдля разделения энантиомеров **106а-g** использовали метод НФ-ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе ChiralPAK AD-3; ^дустановленный энантиомерный избыток для основного диастереомера **106f**

При аналогичном проведении реакции циклизации в случае соединения **105h** мы наблюдали 3-*экзо-тет*-циклизацию аддукта, в результате чего был получен циклопропан **108** с выходом 60% в виде двух диастереомеров с *dr* 2.2 : 1.0.



Методом ЯМР ¹Н спектроскопии были установлены вицинальные константы спин-спинового взаимодействия протонов циклопропанового кольца диастереомеров **108a** и **108b**, которые имеют почти равные значения 6.0 и 5.6 Гц. Из литературы известно, что для *транс*циклопропанов ³ $J_{\rm HH}$ 3.0 – 6.0 Гц [39,471,472], для *цис*-циклопропанов ³ $J_{\rm HH}$ 8.5–11.3 Гц [472]. На основании полученных данных мы предположили, что в ходе данной реакции образуются диастереомеры **108a** и **108b** с представленной относительной конфигурацией.

Примечательно, что реакция 5-*экзо-тет*-циклизации нитрокетоэфира **105i** приводит к образованию 4,5-дигидрофурана **106i**, несмотря на предполагавшиеся нами стерические препятствия со стороны адамантильной группы. Соединение **106i** было получено в виде *транс*-изомера с выходом 60% и >99% *ее*. Вицинальная константа спин-спинового взаимодействия

протонов **H**-C(4) и **H**-C(5) дигидрофуранового кольца для соединения **106i** составляет ³*J*_{HH} 1.2 Гц, что характерно для *транс*-изомера.



Более достоверно относительная конфигурация 4,5-дигидрофурана **106i** была установлена методом РСА (**рисунок 27**). Отсутствие атомов элементов 3-го периода в структуре соединения **106i** не позволило определить его абсолютную конфигурацию.



Рисунок 27 – ОКТЕР-диаграмма этил (4*R*,5*R*)-2-(адамантан-1-ил)-5-нитро-4-фенил-4,5дигидрофуран-3-карбоксилата **106i** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: ССDС 2058051)

Абсолютная конфигурация (4R,5R)-106і была установлена на основе корреляции между расчетным значением удельного угла оптического вращения и экспериментально полученной величиной [463]. Высокая степень достоверности расчетных методов при установлении абсолютной конфигурации хиральных соединений различных классов подтверждается данными авторов [473-477]. Известно, что при увеличении базиса значительно повышается время расчета, поэтому оптимальными наборами для вычисления угла вращения являются набор augccc-pVDZ и 6-311G++(2d,2p). Первоначальное моделирование структуры было выполнено с помощью Avogadro 1.1.1 [345] в силовом поле MMFF94s. Конформационный анализ показал высокую жесткость молекулы соединения 106i с адамантильным заместителем

при двойной связи. Оптимизация геометрии и расчет удельного вращения были выполнены с помощью Gaussian G.09 Rev A.02 [346] с использованием базиса 6-311 ++ G (2d,2p) с моделью сольватации IEFPCM в хлороформе. Полученные результаты показали корреляцию знака удельного вращения и поведения кривой дисперсии оптического вращения для 4,5дигидрофурана (4*R*,5*R*)-**106i** с экспериментальными значениями (**рисунок 28, таблица 14**) [463]. Таким образом, абсолютные конфигурации других полученных 4,5-дигидрофуранов **106а-g,j**, полученные по реакции 5-*экзо-тет*-циклизации, аналогичны.



Рисунок 28 – Экспериментальные и расчетные кривые дисперсии оптического вращения для соединения 106i

Таблица 14. Экспериментальные и расчетные величины удельных углов оптического вращения для соединения (4*R*,5*R*)-106i.

Длина волны, λ(нм)	[α] ²⁰ (эксперимент)	[α] ²⁰ (расчет)
365	-817.40	-1559.96
405	-491.80	-883.60
436	-368.00	-623.47
546	-174.90	-274.92
589	-140.50	-218.28
633	-115.70	-178.16

Стоит отметить, что данная стратегия получения адамантилсодержащих 4,5дигидрофуранов, применима и для получения фосфорилзамещенных 4,5-дигидрофуранов. Реакцию 5-*экзо-тет*-циклизации нитрокетофосфоната **105***j* проводили в присутствии как органических, так и неорганических оснований в разных средах (таблица 15). Несмотря на плохую растворимость соединения **105***j* в ацетонитриле, в присутствии DMAP в качестве основания в течение 24 часов был получен фосфорилзамещенный 4,5-дигидрофуран **106***j* с выходом 90% и с высокой энантио- и диастереоселективностью (таблица 15, строка 1). Другие комбинации неорганических оснований и растворителей приводили к значительному снижению выхода продукта (строки 2,3), несмотря на сохранение высокой энантио- и диастереоселективности.



Таблица 15. Синтез 4,5-дигидрофурана 106j путем 5-экзо-тет-циклизации аддукта 105j^a

№	основание	ΜΦК ^б	растворитель	t°C	Время,	Выход ^в	dr^{Γ}	<i>ee</i> , % ^{д,e}
					Ч	106j , %		
1	DMAP	_	MeCN	20	24	90	1/-	98
2	KOH	18-краун-б	C_6H_6	20	36	51	1/-	98
3	AcONa	ТБАБ	H ₂ O	70	7	42	1/-	97

Примечания: ^аусловия реакции: соединение **105** (1.10 ммоль), основание (1.10 ммоль), растворитель (9 мл); ⁶межфазный катализатор (0.11 ммоль); ^впосле флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат 5:1); ^густановлено с помощью ЯМР ¹Н; ^ддля надежного отнесения пиков энантиомеров на хроматограмме был синтезирован оптический антипод продукта **106** по аналогичной методике при использовании комплекса Ni(II) (*S*,*S*)-**8**; ^едля разделения энантиомеров **106** использовали метод НФ-ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе ChiralPAK AD-3

Структура соединения **106** была подтверждена методами ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P спектроскопии с применением двумерных экспериментов HMQC и HMBC. Вицинальные константы спин-спинового взаимодействия двух метиновых протонов дигидрофуранового кольца составляют 1.6 Гц и отсутствует взаимодействие между **H**-C(4) и **H**-C(5) в спектре NOESY, что позволило нам установить *транс*-конфигурацию полученного соединения **106** поэтому абсолютная конфигурация 4,5-дигидрофурана **106** аналогична соединению **106** (4*S*,5*R*).

В рамках данной работы нами также была разработана процедура однореакторного асимметрического синтеза 4,5-дигидрофуранов, позволяющая избежать отдельной стадии выделения аддукта Михаэля [463]. Оказалось, что эта методика применима только к простым симметричным 1,3-дикарбонильным соединениям, таким как ацетилацетон 14 и 1,3-дифенилпропан-1,3-дион 104. К раствору β -дикетона 14, 104, α -бромнитроалкена 99 в толуоле добавляли катализатор (*R*,*R*)-8 и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем к этой реакционной среде добавляли DMAP (1 экв.) и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов.



К сожалению, переход к более сложным адамантилсодержащим 1,3-дикарбонильным соединениям **90**, **95** и особенно β -кетофосфонату **52b** приводит к образованию большого количества неидентифицированных побочных продуктов. Поэтому в случае стерически затрудненных субстратов необходимо выделение аддуктов Михаэля перед их циклизацией в 4,5-дигидрофураны.

Мы провели исследования химических свойств 3-ацилдигидрофуранов в условиях гидрирования с целью получения хиральных тетрагидрофуранов. В условиях гидрирования 4,5дигидрофурана **106a** водородом (30 бар) в присутствии 5% катализатора Уилкинсона [Rh(PPh₃)₃Cl] в метаноле при комнатной температуре реакция не прошла. В случае использования катализатора Pd/C (10%) нами был получен пиррол **109** с выходом 90%. Данный метод можно рассматривать как удобный подход к синтезу 3-ацилпирролов, представляющих интерес в фармацевтике [478] и материаловедении [479].



 β -Нафтол может выступать в качестве донора Михаэля, и представляет интерес в качестве реагента при реализации каскадных превращений в синтезе функционализированных полициклических систем. В связи с этим мы решили исследовать возможность реализации каскадной реакции Фриделя-Крафтса/*O*-алкилирования при катализе комплексом никеля (*R*,*R*)-8. При взаимодействии β -нафтола 109 с (Z)-(2-бром-2-нитровинил)бензолом 99 в присутствии каталитического количества комплекса никеля (*R*,*R*)-8 и 1.5 экв. N,N'-дибензилциклогексан-1,2диамина L1 в качестве основания в хлористом метилене был получен 1,2-дигидронафто[2,1*b*]фуран 110 с низким выходом 23 %, но с высоким диастереомерным избытком. Значение удельного угла оптического вращения составляет [α] $\frac{20}{p}$ = -8.5 (*c* 0.2, CH₂Cl₂). Сравнение данного значения для 110 с известными для него литературными данными (85% *ee*, [α] $\frac{20}{p}$ = -156.7) [480] позволило нам сделать вывод, что нами была получена смесь изомеров, близкая к рацемической, с очень небольшим преобладанием (1*R*,2*R*)-изомера. С помощью метода НФ-ВЭЖХ было установлено, что 1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран **110** был получен с 7.5 % *ее*.



Подводя итоги данного этапа наших исследований, следует отметить, что разработана удобная методология синтеза нерацемических адамантил- и фосфорилзамещенных *mpaнc*-4,5дигидрофуранов путем асимметрической реакции Михаэля с последующей 5-*экзо-тет*циклизацией энантиообогащенных аддуктов. В оптимизированных условиях в присутствии основания DMAP циклизация промежуточных бромнитрокетонов приводит к образованию *mpaнc*-изомеров с хорошими выходами и энантиоселективностью от умеренной до высокой (84-99% *ee*). Полученные 4,5-дигидрофураны также могут быть использованы в качестве прекурсоров ароматических пирролов. Данные результаты представлены нами в работе [463].

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Общие сведения

ИК спектры получены на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 с использованием приставки НВПО Specac® Quest ATR. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ¹⁹F зарегистрированы на спектрометре JEOL NMRECX 400 (400, 100, 162 МГц соответственно). Химические сдвиги сигналов определены в шкале б, м.д. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan Trace DSQ с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Хромато-массспектрометрические исследования проведены с использованием колонки ZB-5MS 30 м × 0.32 мм, температура колонки: 80-320°С (20°С/мин), газ-носитель – гелий. Масс-спектры высокого разрешения получены на масс-спектрометре Agilent AccuTOF 6230. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol UV-254 и Sorbfil, проявление в УФ свете и парах йода. Температуры плавления не корректировались и определены на приборе Thermal analyzer DTAS-1300 по программе DSC Tool. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» M-60 и Marchery-Nagel Silica 60 (0.063-0.2 мм). Энантиомерный состав полученных соединений определен методом ВЭЖХ на приборах: Shimadzu Prominence LC-20AD (детектор Spd-20auv, блок дегазации Dgu-20a) с использованием колонок Chiralpak AD-3 и Chiralpak AD-3R с неподвижной хиральной стационарной фазой. Условия анализа приведены для изученных соединений в экспериментальной части.

3.2 Синтез исходных соединений

3.2.1 Синтез хиральных азотсодержащих лигандов и никелевых комплексов на их основе

Монотартрат (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамина (2) [339]. К раствору 75.0 г (0.500 моль) *L*-(+)-винной кислоты в 200 мл дистиллированной воды добавляли по каплям при постоянном перемешивании 120 мл (0.980 моль) смеси *цис*- и *транс*-циклогексан-1,2-диамин так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 70°С. К полученному раствору прибавляли по каплям 50 мл (0.870 моль) ледяной уксусной кислоты при постоянном перемешивании так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 90°С. В процессе добавления уксусной кислоты происходило образование белого осадка. Реакционную смесь охлаждали до 10°С. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из воды. Выход: 56.7 г (43%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 258°С (H₂O, с разложением), (лит. т. пл. 252-255°С (H₂O, с разложением) [481]); $[\alpha]\frac{20}{D}$ = +13.7 (*c* 1.0, H₂O), (лит. $[\alpha]\frac{20}{D}$ = +12.2 (*c* 1.0, H₂O) [482]). Спектр ИК, см⁻¹: 3147 (o.c.), 2129 (сл.), 1649 (сл.), 1577 (o.c.), 1560 (о.с.), 1527 (о.с.), 1396 (с.) 1379 (с.), 1307 (ср.), 1265 (ср.), 1224 (сл.), 1159 (сл.), 1134 (с.), 1053 (с.), 995 (сл.), 923 (сл.), 906 (сл.), 835 (сл.), 804 (сл.), 707 (о.с.), 603 (ср.), 513 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (D₂O) δ , м.д.: 1.15-1.29 м (2H, CH₂, Cy), 1.36-1.38 м (2H, CH₂, Cy), 1.65-1.67 м (2H, CH₂, Cy), 1.99-2.02 м (2H, CH₂, Cy), 3.17-3.26 м (2H, CH, Cy), 4.18 с (2H, <u>CH</u>OH), 4.66 уш.с (8H, 2NH₃⁺, 2OH). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O) δ , м.д.: 22.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 52.2 (<u>C</u>HNH₃⁺), 73.9 (<u>C</u>HOH), 178.5 (<u>C</u>OO⁻).

(1*R*,2*R*)-Циклогексан-1,2-диамин (3). К насыщенному водному раствору 27.3 г (0.683 моль) NaOH добавляли 30.0 г (0.114 моль) монотартрата (1*R*,2*R*)циклогексан-1,2-диамина. Полученный раствор перемешивали 1 ч. Водный слой 11 NH₂ экстрагировали CH₂Cl₂ (3×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над K₂CO₃, растворитель упаривали. Выход: 11.6 г (90%). Бесцв. тв.; т. пл. 40-42°С, (лит. т. пл. 41-45°С [483]); $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = -47.8$ (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3342 (сл.), 3248 (сл.), 3165 (сл.), 2924 (о.с.), 2858 (с.), 1618 (ср.), 1589 (с.), 1448 (с.), 1354 (с.), 1327 (ср.) 1292 (сл.), 1166 (сл.), 1087 (сл.), 1070 (сл.), 1026 (сл.), 950 (о.с.), 894 (о.с.), 837 (о.с.), 570 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.97-1.08 м (2H, Cy), 1.12-1.21 м (2H, Cy), 1.25 уш.с (4H, NH₂), 1.56-1.63 м (2H, Cy), 1.73-1.76 м (2H, Cy), 2.12-2.20 м (2H, Cy). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 25.5 (CH₂), 35.6 (CH₂), 57.8 (CHN). По аналогичной методике с использованием *D*-(-)-винной кислоты получен (1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диамин с $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = +46.3$ (с 1.0, CHCl₃).

(1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-Дибензилциклогексан-1,2-диамин (L1). К раствору 11.6 г (0.102 моль) (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамина в 100 мл МеОН добавляли 21.6 г (0.204 ммоль) бензальдегида и *n*-ТСК (2 мол. %) Реакционную смесь кипятили 24 ч. Затем охлаждали. При охлаждении происходило образование кристаллического осадка бис-азометина, который отфильтровывали. Выход (1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-дибензилциклогексан-1,2диимина 24.5 г (83%). Соответствующий бис-азометин восстанавливали NaBH₄. К раствору 24.5 г (0.084 моль) (1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-дибензилциклогексан-1,2-

NaBH₄. К раствору 24.5 г (0.084 моль) (1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-дибензилциклогексан-1,2-диимина в 50 мл МеОН добавляли небольшими порциями при постоянном перемешивании 31.8 г (0.840 ммоль) NaBH₄. МеОН упаривали под вакуумом, остаток разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×25 мл). Экстракт сушили над K₂CO₃, растворитель упаривали под вакуумом. Неочищенный диамин (23.7 г) растворяли в 50 мл Et₂O и через раствор пропускали ток сухого HCl. Осадок полученного дигидрохлорида отфильтровывали, промывали небольшим количеством Et₂O, сушили. Выход соответствующего дигидрохлорида: 24.9 г (84%). Затем дигидрохлорид обрабатывали насыщенным водным раствором NaOH (20 г), основание

ŃН

NH

экстрагировали CH₂Cl₂ (3×25 мл). Экстракт сушили над K₂CO₃, упаривали. Растворитель отгоняли. Выход L1: 16.3 г (82%); бесцв. тв.; т. пл. 34-35°С, (лит. т. пл. 36-37°С [484]); $[\alpha]_{\overline{D}}^{25} = -$ 81.3 (*c* 2.5, CHCl₃), (лит. [485] $[\alpha]_{\overline{D}}^{25} = -$ 83.4 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3278 (сл.), 3061 (сл.), 3020 (сл.), 2935 (ср.), 2852 (сл.), 1492 (сл.), 1479 (сл.), 1452 (с.), 1361 (ср.), 1220 (сл.) 1203 (сл.), 1120 (с.), 1051 (сл.), 1026 (сл.), 991 (сл.), 974 (сл.), 898 (сл.), 873 (сл.), 842 (сл.), 802 (сл.), 731 (о.с.), 694 (о.с.), 605 (сл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.02-1.09 м (2H, Cy), 1.19-1.30 м (2H, Cy), 1.69-1.75 м (2H, Cy), 1.90 уш.с (2H, NH) 2.17-2.19 м (2H, Cy), 2.25-2.32 м (2H, Cy), 3.68 д (2H, CH₂N, ²*J*_{HH} 13.2 Гц), 3.92 д (2H, CH₂N, ²*J*_{HH} 12.8 Гц), 7.21-7.37 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 25.1 (CH₂), 31.7 (CH₂), 51.0 (CH₂N), 61.0 (CHN), 126.8 (CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 141.2 (C, Ph). Масс-спектр, *m*/*z* (I_{0TH}, %): 294 [M]⁺, 203 (22), 189 (26), 186 (18), 146 (16), 106 (43), 91 (100). Вычислено для C₂₀H₂₆N₂, %: C 81.59, H 8.90, N 9.51. Найдено, %: C 81.49, H 8.94, N 9.57.

(1*E*,2*E*)-*N*¹,*N*²-бис[(*S*)-1-фенилэтил]этан-1,2-диимин (L2) [342]. Дигидрат Рh , Ме тримера глиоксаля (1.43 г, 6.80 ммоль) и MgSO₄ (_{безводн.)} (15.0 г, 0.124 моль) в среде хлористого метилена (43 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. К перемешиваемой смеси добавляли порциями (*S*)- α -метилбензиламин (4.94 г, 40.8 ммоль) в течение 15 минут. Контроль реакции Рh ме осуществляли методом ГЖХ. Спустя 48 ч смесь фильтровали и упаривали растворитель под вакуумом. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент: этилацетат/петролейный эфир 2/1). Выход: 4.6 г (85%). Темно-желтое масло. [α] $\frac{20}{D}$ = -192.0 (*c* 0.2, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3028 (сп.), 2970 (сп.), 2866 (сп.), 1681 (с.), 1598 (с.), 1492 (ср.), 1448 (ср.), 1357 (ср.), 1265 (с.), 1076 (ср.), 1024 (ср.), 758 (с.), 696 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.61 д (6H, 2CH₃, ³*J*_{HH} 6.4 Гц), 4.53 к (2H, <u>CH</u>Ph, ³*J*_{HH} 6.4 Гц), 7.24-7.38 м (10H, аром.), 8.08 с (2H, <u>CH</u>=N). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 24.1 (<u>C</u>H₃), 69.8 (<u>C</u>HPh), 126.8 (4CH, аром.), 127.4 (2CH, аром.), 128.7 (4CH, аром.), 143.7 (2C, аром.), 160.8 (<u>C</u>H=N). Вычислено для С₁₈H₂₀N₂, %: С 81.78, H 7.63, N 10.60. Найдено, %: С 81.84, H 7.65, N 10.51.

*N***¹,***N***²-бис[(***S***)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамин (L3). К раствору L2 (1.5 г, 5.7** <u>,</u>,Ме Ph. ммоль) в 20 мл МеОН добавляли небольшими порциями при перемешивании NH NaBH₄ (2.1 г, 57.0 ммоль), кипятили 30 мин. МеОН упаривали. Остаток разбавляли 10 мл воды и экстрагировали Et₂O (2×10 мл). Экстракт сушили над K₂CO₃, NH упаривали. Неочищенный диамин (1.5 г) растворяли в 20 мл Et₂O и через раствор Рh-'Me HCl. N^{1}, N^{2} -бис[(S)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамин пропускали ток сухого Осадок дигидрохлорида отфильтровывали, промывали небольшим количеством Et₂O, сушили. Выход: 1.6 г (88%). Бесцв. тв.; т. пл. 256°С (ацетон, с разложением). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.77 д (6H, 2CH₃, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 3.09 м (2H, CH₂), 3.24 м (2H, CH₂), 4.26 м (2H, <u>CH</u>Ph), 7.32-7.38 м (6H, аром.), 7.52-7.54 м (4H, аром.), 10.05 уш.с (2H, NH₂⁺), 10.34 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 20.4 (CH₃), 41.8 (CH₂) 59.5 (CHPh), 128.2 (4CH, аром.), 129.6 (4CH, аром.), 129.7 (2CH, аром.), 135.1 (2C, аром.). Дигидрохлорид обрабатывали насыщенным водным раствором NaOH (6 г), амин экстрагировали CH₂Cl₂ (3×25 мл). Экстракт сушили над K₂CO₃, упаривали. Растворитель отгоняли. Выход L3: 1.2 г (95%). Светло-желтое масло. [α]²⁰_{*D*} = -70.5 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3061 (сл.), 3024 (сл.), 2960 (сл.), 2827 (сл.), 1490 (ср.), 1450 (ср.), 1367 (сл.), 1350 (сл.), 1120 (ср.), 758 (с.), 696 (о.с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.33 д (6H, 2CH₃, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 1.61 уш.с (2H, 2NH), 2.48-2.57 м (4H, 2CH₂), 3.66 к (2H, 2<u>CH</u>Ph, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 7.20-7.33 м (10H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 24.5 (CH₃), 47.4 (CH₂) 58.3 (CHPh), 126.6 (4CH, аром.), 126.9 (2CH, аром.), 128.5 (4CH, аром.), 145.9 (2C, аром.). Вычислено для С₁₈H₂₄N₂, %: C 80.55, H 9.01, N 10.44. Найдено, %: C 80.59, H 9.09, N 10.32.

Общая методика синтеза комплексов 8-10. К раствору 1.00 ммоль L1-L3 в 5 мл MeCN добавляли 0.104 г (0.475 ммоль) безводного NiBr₂, и полученную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение 12 ч. Затем полученный раствор охлаждали и образовавшийся кристаллический осадок комплекса отфильтровывали, промывали 1 мл MeCN, сушили в вакууме.

Бис[(1R,2R)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин-

 $\kappa^2 N, N']$ (дибромо)никель (8). Выход: 90%. Голубые кристаллы; т. пл. 167-169°С (разл.). $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = -75.5$ (*c* 1.0, CHCl₃), (лит. [35] $[\alpha]_{\overline{D}}^{22} = -73.3$ (*c* 1.14, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3275 (сл.), 3024

(сл.), 2933 (сл.), 2856 (сл.), 1496 (сл.), 1448 (ср.), 1091 (ср.), 1080 (ср.), 1028 (сл.), 970 (ср.), 931 (с.), 891 (ср.), 869 (с.), 783 (с.), 715 (с.), 688 (с.), 611 (сл.), 561 (сл.). Вычислено для С₄₀H₅₂Br₂N₄Ni, %: С 59.51, H 6.49, N 6.94. Найдено, %: С 59.41, H 6.54, N 7.01.

[(1*E*,2*E*)-*N*,*N*'-бис[(*S*)-1-фенилэтил]этан-1,2-диимин-к²*N*,*N*'] (дибромо)никель (9). Выход: 0.55 г (39%). Темные кристаллы; т. пл. 160-162°С (с разложением), $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = -57,7$ (*c* 0.042, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3554 (o.c.), 1573 (c.), 1485 (c.), 1448 (c.), 1085 (ср.), 1062 (ср.), 1028 (ср.), 761 (с.), 694 (o.c.). Вычислено для C₁₈H₂₀Br₂N₂Ni, %: C 44.77, H 4.17, N 5.80. Ph⁻ Найдено, %: C 44.68, H 4.22, N 5.85.



Bn

Bn

Bn

H Br HN

NH Br HN

[*N*,*N*'-бис[(*S*)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамин- $\kappa^2 N$,*N*'](дибромо) никель (10). Выход: 0.22 г (26%). Фиолетовые кристаллы; т. пл. 156-158°С (с разложением), $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = -28,1$ (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3047 (сл.), 2964 (сл.), 2933 (сл.), 1494 (сл.), 1452 (ср.), 1436 (ср.), 1381 (сл.), 1284 (сл.), 1201 (сл.), 1083 (с.), 1058 (ср.), 1020 (ср.), 997 (ср.), 950 (ср.), 887 (ср.), 775 (ср.), 761 (с.), 698 (о.с.), 615 (сл.), 576 (сл.), 555 (сл.). Вычислено для C₁₈H₂₄Br₂N₂Ni, %: C 44.40, H

3.2.2 Синтез доноров и акцепторов Михаэля

3.2.2.1 Синтез β-кетофосфонатов

α-Бромкетоны **47а-е** были получены по известной методике [486]. Метилгидразин карбоксилат **48** синтезирован в соответствии с методикой [487].

Общая методика синтеза метоксикарбонилгидразонов α-бромкетонов (49а-е).

Раствор α-бромкетона **47а-е** (93.8 ммоль) и 7.68 г (85.3 ммоль) метилгидразин карбоксилата **48** в смеси 84 мл толуола и 59 мл метанола перемешивали в течение 10 ч при 25°C. Затем раствор выдерживали при -10°C в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетона [40].

OMe

.OMe

Br

Br

Метоксикарбонилгидразон 1-адамантил-2-бромэтанона (49а). Выход: 14.5 г (47%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 182-183 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3230 (сл.), 2922 (с.), 2908 (с.), 2891 (с.), 2841 (с.), 1734 (с.), 1707 (о.с.), 1544 (о.с.), 1460 (ср.), 1446 (ср.), 1246 (о.с.), 1066 (с.), 1004 (о.с.), 991 (ср.), 898 (сл.), 769 (ср.), 717 (ср.), 688 (ср.), 547 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.:

4.97, N 5.75. Найдено, %: С 44.32, Н 4.99, N 5.79.

1.64-1.74 м (6H, Ad), 1.81 с (6H, Ad), 2.04 уш. с (3H, Ad), 3.82 с (3H, Me), 3.85 с (2H, CH₂), 8.03 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 17.3 (CH₂Br), 28.1 (3CH, Ad), 36.6 (3CH₂, Ad), 39.6 (3CH₂, Ad), 40.8 (C, Ad), 53.1 (Me), 154.4 (C=O), 155.2 (C=N). Вычислено для C₁₄H₂₁BrN₂O₂, %: C 51.07, H 6.43, N 8.51. Найдено, %: C 50.98, H 6.49, N 8.56.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-фенилэтанона (49b). Выход: 11.4 г (45%); смесь изомеров **I** : **II** 2.2 : 1.0. Бесцв. кристаллы; т. пл. 130-131 °C (ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (сл.), 2943 (сл.),1740 (о.с.), 1710 (о.с.), 1553 (с.), 1010 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.74 с (3H, Me, изомер **I**), 3.83 с (3H, Me, изомер **II**), 4.25 с (2H, CH₂, изомер **II**), 4.29 с (2H, CH₂,

изомер **I**), 7.25-7.27 м (1H, Ph, изомер **I**, 2H, Ph, изомер **II**), 7.34-7.35 м (1H, Ph, изомер **I**, 1H, Ph, изомер **II**), 7.42-7.50 м (2H, Ph, изомер **I**, 2H, Ph, изомер **II**), 7.71-7.72 м (1H, Ph, изомер **I**), 7.87 уш. с (1H, NH, изомер **I**), 8.63 уш. с (1H, NH, изомер **II**). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 19.1

(CH₂, изомер **II**), 34.9 (CH₂, изомер **I**), 53.2 (Ме, изомер **II**), 53.4 (Ме, изомер **I**), 126.3 (2CH, Ph, изомер **II**), 127.6 (2CH, Ph, изомер **I**), 128.7 (2CH, Ph, изомер **II**), 129.8 (2CH, Ph, изомер **I**), 130.4 (CH, Ph, изомер **I**), 130.7 (CH, Ph, изомер **II**), 134.0 (C, Ph, изомер **II**), 135.4 (C, Ph, изомер **I**), 145.7 (C=N, изомер **II**), 149.1 (C=N, изомер **I**), 153.8 (C=O, изомер **I**), 154.5 (C=O, изомер **II**). Вычислено для C₁₀H₁₁BrN₂O₂, %: C 44.30, H 4.09, N 10.33. Найдено, %: C 44.25, H 4.14, N 10.37.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанона (49с). Выход: 15.8 г (56%); смесь изомеров I : II 2.0 : 1.0. Бесцв. кристаллы; т. пл. 128-129 °С (ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3226 (сл.), 3170 (сл.), 3128 (сл.), 2956 (сл.), 2831 (сл.), 1707 (о.с.), 1604 (с.), 1591 (с.), 1514 (с.), 1494 (ср.), 1469 (о.с.), 1413 (ср.), 1363 (о.с.), 1303 (о.с.), 1251 (о.с.), 1201 (с.), 1178 (с.), 1149 (с.), 1066 (о.с.), 833 (о.с.), 812 (с.),



0.

HN

OMe

.OMe

N

Br

796 (с.), 686 (с.), 607 (с.), 555 (с.), 534 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 3.78-3.86 м (6H, 2Me, изомер I, 6H, 2Me, изомер II), 4.20 с (2H, CH₂, изомер II), 4.30 с (2H, CH₂, изомер I), 6.89 д (2H, ³*J*_{HH} 8.8 Гц, аром., изомер II), 7.00 д (2H, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, аром., изомер I), 7.24 д (2H, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, аром., изомер I), 7.69 д (2H, ³*J*_{HH} 8.8 Гц, аром., изомер II), 7.91 уш. с (1H, NH, изомер I), 8.25 уш. с (1H, NH, изомер II). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 18.9 (CH₂, изомер II), 35.2 (CH₂, изомер I), 53.4 (2Me, изомер II), 55.5 (2Me, изомер I), 114.2 (2CH, аром., изомер II), 115.3 (2CH, аром., изомер I), 122.5 (С, аром., изомер I, C, аром., изомер II), 127.8 (2CH, аром., изомер II), 129.1 (2CH, аром., изомер I), 145.9 (C=N, изомер II), 149.1 (C=N, изомер I), 153.8 (C=O, изомер I), 154.4 (C=O, изомер II), 160.9 (COMe, аром., изомер I), 161.1 (<u>С</u>OMe, аром., изомер II). Вычислено для C₁₁H₁₃BrN₂O₃, %: C 43.87, H 4.35, N 9.30. Найдено, %: C 43.81, H 4.39, N 9.39.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-(3-метоксифенил)этанона (49d). Выход: 11.6 г (41%); смесь изомеров I : II 1.9 : 1.0. Бесцв. кристаллы; т. пл. 129-130 °С (ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3226 (сл.), 3124 (сл.), 2956 (сл.), 2831 (сл.), 1714 (о.с.), 1608 (с.), 1591 (с.), 1570 (с.), 1469 (о.с.), 1429 (с.), 1367 (о.с.), 1321 (с.), 1292 (о.с.), 1222 (о.с.), 1155 (с.), 1068 (о.с.), 1053 (о.с.), 1020 (о.с.), 856 (о.с.), 781 (о.с.), 682 (о.с.), 623 (с.), 507 (с.), 478 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 3.79 с (6H, 2Me, изомер I), 3.83 (6H, 2Me, изомер II), 4.23

с (2H, CH₂, изомер **II**), 4.28 с (2H, CH₂, изомер **I**), 6.77-6.97 м (2H, аром., изомер **I**, 2H, аром., изомер **II**), 7.25-7.41 м (2H, аром., изомер **I**, 2H, аром., изомер **II**), 7.93 уш. с (1H, NH, изомер **I**), 8.63 уш. с (1H, NH, изомер **II**). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 19.2 (CH₂, изомер **II**), 34.8 (CH₂, изомер **I**), 53.4 (2Me, изомер **II**), 55.5 (2Me, изомер **I**), 111.7 (CH, аром., изомер **II**), 113.2 (CH, аром., изомер **I**), 115.6 (CH, аром., изомер **II**), 115.8 (CH, аром., изомер **I**), 118.7 (CH, аром., изомер **II**), 119.5 (CH, аром., изомер **I**), 129.7 (CH, аром., изомер **II**), 131.9 (С, аром., изомер **I**), 136.9 (С, аром., изомер **II**), 145.6 (C=N, изомер **II**), 148.9 (C=N, изомер **I**), 153.8 (C=O, изомер **I**),

154.4 (C=O, изомер II), 159.9 (СОМе, аром., изомер II). 160.5 (СОМе, аром., изомер I). Вычислено для C₁₁H₁₃BrN₂O₃, %: C 43.87, H 4.35, N 9.30. Найдено, %: C 43.80, H 4.43, N 9.36.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-(2-метоксифенил)этанона (49е). Выход: 12.9 г (46%); в виде 1-го изомера. Бесцв. кристаллы; т. пл. 135-137 °С (ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3226 (сл.), 3124 (сл.), 3026 (сл.), 2958 (сл.), 2837 (сл.), 1693 (о.с.), 1616 (ср.), 1597 (ср.), 1580 (ср.), 1489 (ср.), 1472 (с.), 1452 (c.), 1431 (cp.), 1368 (c.), 1304 (cp.), 1290 (cp.), 1273 (cp.), 1246 (o.c.), 1221 (ср.), 1194 (сл.), 1177 (сл.), 1132 (ср.), 1076 (с.), 1057 (ср.), 1024 (с.), 879

(сл.), 804 (сл.), 750 (о.с.), 691 (с.), 621 (сл.), 581 (сл.), 559 (с.), 519 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 3.74 с (3H, Me), 3.79 с (3H, Me), 4.33 с (2H, CH₂), 6.97-7.05 м (2H, аром.), 7.14-7.16 (1H, аром.), 7.40-7.45 (1H, аром.), 7.75 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 34.9 (CH₂), 55.8 (2Ме), 111.9 (СН, аром.), 118.8 (С, аром.), 121.4 (СН, аром.), 129.9 (СН, аром.), 132.1 (СН, аром.), 147.5 (C=N), 153.9 (C=O), 156.2 (СОМе, аром.). Вычислено для C₁₁H₁₃BrN₂O₃, %: С 43.87, H 4.35, N 9.30. Найдено, %: C 43.81, H 4.41, N 9.38.

Общая методика синтеза метоксикарбонилгидразонов *β*-кетофосфонатов (51а-е). К кипящему раствору триметилфосфита (26.1 ммоль) в 25 мл толуола добавляли в атмосфере аргона небольшими порциями метоксикарбонилгидразон α-бромкетона 49а-е (25.0 ммоль) в течение 40 мин. После прибавления всего необходимого количества гидразона продолжали перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали. Образовавшийся осадок фосфоната 51а-е отфильтровывали и промывали небольшим количеством толуола, сушили на воздухе.

Метил-2-[1-(адамантан-1-ил)-2-(диметоксифосфорил) этилиден]гидразинкарбоксилат (51а). Выход: 8.2 г (92%); в виде 1-

го изомера. Бесцв. кристаллы; т. пл. 124-126 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3196 (сл.), 3034 (сл.), 2904 (ср.), 2881 (ср.), 2850 (ср.), 1747 (о.с.), 1550 (с.), 1446 (cp.), 1431 (cp.), 1282 (cp.), 1228 (o.c.), 1068 (c.), 1024 (o.c.), 1004

(o.c.), 856 (c.), 819 (c.), 804 (c.), 769 (cp.), 736 (cp.), 630 (cp.), 576 (cp.), 542 (cp.), 511 (cp.), 495 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 1.61-1.71 м (6H, Ad), 1.76 с (6H, Ad), 2.01 уш. с (3H, Ad), 2.82 д (2H, ²*J*_{PH} 23.8 Гц, CH₂), 3.74 с (3H, MeO), 3.75 д (6H, ³*J*_{PH} 10.9 Гц, PO(OMe)₂), 10.00 уш. с

OMe

HN

(1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 24.6 д (CH₂, ¹J_{CP} 138.9 Гц), 28.2 с (3CH, Ad), 36.6 с (3CH₂, Ad), 39.6 с (3CH₂, Ad), 40.9 д (С, ³J_{CP} 3.8 Гц, Ad), 52.6 с (MeO), 53.5 д (2Me, ²J_{CP} 6.7 Гц, РО(ОМе)₂), 152.5 д (²*J*_{CP} 9.6 Гц, C=N), 155.7 с (C=O). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 28.38. Вычислено для C₁₆H₂₇N₂O₅P, %: C 53.62, H 7.59, N 7.82. Найдено, %: C 53.57, H 7.62, N 7.91.



Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-фенилэтилиден]

гидразинкарбоксилат (51b). Выход: 7.3 г (97%); в виде 1-го изомера. Желт. кристаллы; т. пл. 107-108 °С (толуол). Спектр ИК, см⁻¹: 3170 (сл.), 2950 (сл.), 2912 (сл.), 2850 (сл.), 1728 (о.с.), 1615 (ср.), 1550 (с.), 1510 (с.), 1395 (ср.), 1330 (ср.), 1243 (о.с.), 1212 (о.с.), 1178 (о.с.), 1045 (о.с.),

1020 (о.с.), 990 (о.с.), 846 (сл.), 750 (с.), 498 (с.), 420 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.26 д (2H, ²*J*_{PH} 23.2 Гц, CH₂), 3.62 д (6H, ³*J*_{PH} 11.2 Гц, PO(OMe)₂), 3.73 с (3H, MeO), 7.20-7.28 м (3H, Ph), 7.68-7.70 м (2H, Ph), 9.85 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.2 д (¹*J*_{CP} 137.1 Гц, CH₂), 52.8 с (MeO), 53.6 д (2Me, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, PO(O<u>Me</u>)₂), 126.6 с (2CH, Ph), 128.5 с (2CH, Ph), 129.6 с (CH, Ph), 137.0 д (С, ³*J*_{CP} 3.8 Hz), 143.8 д (²*J*_{CP} 10.5 Гц, C=N), 155.5 с (C=O). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 26.64. Вычислено для C₁₂H₁₇N₂O₅P, %: C 48.00, H 5.71, N 9.33. Найдено, %: C 47.91, H 5.79, N 9.36.

166

Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-(4-метокси-

фенил)этилиден] гидразинкарбоксилат (51с). Выход: 8.1 г (99%); смесь изомеров I : II 8.0 : 1.0. Желт. кристаллы; т. пл. 92-94 °С (толуол). Спектр ИК, см⁻¹: 3174 (сл.), 2958 (сл.), 2908 (сл.), 2852 (сл.), 2837 (сл.), 1737 (о.с.), 1610 (ср.), 1544 (с.), 1510 (с.), 1443 (ср.), 1414 (сл.), 1398 (ср.), 1325 (ср.), 1240 (о.с.), 1211 (о.с.),

1175 (o.c.), 1114 (c.), 1072 (c.), 1041 (o.c.), 1018 (o.c.), 995 (o.c.), 966 (o.c.), 879 (c.), 849 (сл.), 831 (с.), 775 (с.), 758 (с.), 671 (ср.), 631 (ср.), 583 (ср.), 532 (ср.), 495 (с.), 418 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.24 д (2H, ²*J*_{PH} 22.7 Гц, CH₂, изомер **I**), 3.64 д (6H, ³*J*_{PH} 9.2 Гц, PO(OMe)₂, изомер **I**), 3.74 с (3H, MeO, изомер **I**), 3.75 с (3H, MeO, изомер **I**), 6.81 д (2H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, аром., изомер **I**), 7.67 д (2H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, аром., изомер **I**), 9.61-9.86 уш. с (1H, NH, изомер **I**). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.1 д (¹*J*_{CP} 136.0 Гц, CH₂, изомер **I**), 52.8 с (MeO, изомер **I**), 53.6 д (2Me, ²*J*_{CP} 4.7 Гц, PO(O<u>Me</u>)₂, изомер **I**), 55.4 с (MeO, изомер **I**), 113.9 с (2CH, аром., изомер **I**), 128.1 с (2CH, аром., изомер **I**), 129.5 с (С, аром., изомер **I**), 143.9 д (C=N, ²*J*_{CP} 10.6 Гц, изомер **I**), 155.6 с (C=O, изомер **I**), 160.9 (<u>C</u>OMe, аром., изомер **I**). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 26.64 (изомер **I**), 26.80 (изомер **I**). Вычислено для С₁₃Н₁₉N₂O₆P, %: С 47.28, H 5.80, N 8.48. Найдено, %: С 47.21, H 5.89, N 8.56.

Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-(3-метоксифенил) этилиден]гидразинкарбоксилат (51d). Выход: 8.2 г (99%); смесь изомеров I : II 7.1 : 1.0. Желт. кристаллы; т. пл. 96-98 °С (толуол). Спектр ИК, см⁻¹: 3217 (сл.), 3003 (сл.), 2954 (сл.), 2852 (сл.), 1743 (с.), 1598 (ср.), 1575 (ср.), 1531 (ср.), 1487 (ср.), 1448 (ср.), 1431 (ср.), 1359 (сл.), 1220 (о.с.), 1182 (с.), 1024 (о.с.), 974 (с.), 910 (ср.), 860 (ср.), 806





(ср.), 786 (ср.), 727 (о.с.), 688 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.27 д (2H, ²*J*_{PH} 22.0 Гц, CH₂, изомер **I**, 2H, ²*J*_{PH} 22.0 Гц, CH₂, изомер **II**), 3.65 д (6H, ³*J*_{PH} 11.2 Гц, РО(OMe)₂, изомер **I**, 6H, ³*J*_{PH} 11.2 Гц, РО(OMe)₂, изомер **I**, 6H, ³*J*_{PH} 11.2 Гц, РО(OMe)₂, изомер **II**), 3.78 с (6H, 2MeO, изомер **I**, 6H, 2MeO, изомер **II**), 6.76-6.96 м (1H, аром., изомер **I**, 1H, аром., изомер **II**), 7.11-7.35 м (3H, аром., изомер **I**, 3H, аром., изомер **II**), 7.84-7.92 уш. с (1H, NH, изомер **II**), 9.77-10.00 уш. с (1H, NH, изомер **I**). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.5 д (¹*J*_{CP} 137.1 Гц, CH₂, изомер **I**), 35.6 д (¹*J*_{CP} 138.0 Гц, CH₂, изомер **II**), 52.9 с (Me, изомер **I**, Me, изомер **II**), 53.7 д (2Me, ²*J*_{CP} 5.7 Гц, РО(O<u>Me</u>)₂, изомер **I**, 2Me, ²*J*_{CP} 5.7 Гц, РО(O<u>Me</u>)₂, изомер **I**, 115.6 с (CH, аром., изомер **I**, Me, изомер **II**), 111.9 с (CH, аром., изомер **I**, 129.1 с (CH, аром., изомер **II**), 129.5 с (CH, аром., изомер **I**), 138.5 д (C, ³*J*_{CP} 3.8 Гц, изомер **I**, C, ³*J*_{CP} 3.8 Гц, изомер **II**), 143.7 д (C=N, ²*J*_{CP} 10.5 Гц, изомер **I**], 155.5 с (C=O, изомер **I**, C=O, изомер **II**), 159.8 (<u>C</u>OMe, аром., изомер **II**), 160.5 (<u>C</u>OMe, аром., изомер **II**). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 26.45 (изомер **II**), 26.65 (изомер **I**). Вычислено для C₁₃H₁₉N₂O₆P, %: C 47.28, H 5.80, N 8.48. Найдено, %: C 47.19, H 5.84, N 8.52.

Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-(2-метоксифенил)

этилиден]гидразинкарбоксилат (51е). Выход: 8.0 г (97%); смесь изомеров I : II 2.7 : 1.0. Желт. кристаллы; т. пл. 89-91 °С (толуол). Спектр ИК, см⁻¹: 3211 (сл.), 2999 (сл.), 2953 (сл.), 1747 (с.), 1720 (с.), 1598 (сл.), 1579 (сл.), 1490 (с.), 1458 (с.), 1436 (с.), 1359 (ср.), 1303 (ср.), 1236 (о.с.), 1220 (о.с.), 1020 (о.с.), 968 (с.), 879 (ср.), 842 (ср.), 802 (с.),



752 (o.c.). Cnektp SMP ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 3.22 д (2H, ²J_{PH} 22.4 Γц, CH₂, изомер **II**), 3.39 д (2H, ²J_{PH} 22.4 Γц, CH₂, изомер **II**), 3.60 д (6H, ³J_{PH} 11.1 Γц, PO(O<u>Me</u>)₂, изомер **I**, 6H, ³J_{PH} 11.1 Γц, PO(O<u>Me</u>)₂, изомер **II**), 3.76 с (6H, 2MeO, изомер **I**, 6H, 2MeO, изомер **II**), 6.81-7.38 м (4H, аром., изомер **I**), 7.74 уш. с (1H, NH, изомер **II**), 9.92 уш. с (1H, NH, изомер **I**). Спектр SMP ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 29.5 д (¹J_{CP} 134.2 Гц, CH₂, изомер **I**), 34.9 д (¹J_{CP} 138.0 Гц, CH₂, изомер **II**), 52.7 д (2Me, ²J_{CP} 5.7 Гц, PO(OMe)₂, изомер **II**), 52.8 с (Me, изомер **I**, Me, изомер **II**), 53.2 д (2Me, ²J_{CP} 5.7 Гц, PO(OMe)₂, изомер **II**), 120.7 с (CH, аром., изомер **II**), 111.8 с (CH, аром., изомер **II**), 120.7 с (CH, аром., изомер **II**), 121.3 с (CH, аром., изомер **II**), 131.7 с (CH, аром., изомер **II**), 130.9 с (CH, аром., изомер **II**), 131.1 с (CH, аром., изомер **II**), 155.5 с (C=O, изомер **II**), 155.9 с (C=O, изомер **II**), 156.2 (<u>C</u>OMe, аром., изомер **II**), 157.1 (<u>C</u>OMe, аром., изомер **II**), 156.2 (<u>C</u>OMe, аром., изомер **II**), 157.1 (<u>C</u>OMe, аром., изомер **II**). Спектр SMP ³¹P (CDCl₃) δ, м.д.: 27.00 (изомер **II**), 27.56 (изомер **I**). Вычислено для С₁3H₁₉N₂O₆P, %: C 47.28, H 5.80, N 8.48. Найдено, %: C 47.15, H 5.91, N 8.56.

Общая методика синтеза β-кетофосфонатов (52а-е). К 10.0 ммоль соединения **51а-е** в 6 мл ацетона добавляли 6 мл 3М соляной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 3-4 ч. Ацетон упаривали в вакууме, и продукт экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме.

Диметил[2-оксо-2-(адамантан-1-ил)этил]фосфонат (52а). Выход: 2.6 г (90%). Светло-желт. масло. Спектр ИК, см⁻¹: 2995 (сл.), 2904 (с.), 2850 (ср.), 1697 (с.), 1450 (с.), 1249 (о.с.), 1184 (сл.), 1060 (с.), 1029 (о.с.), 1006 (о.с.), 970 (ср.), 935 (ср.), 860 (с.), 813 (с.), 800

(c.), 746 (o.c.), 663 (ср.), 582 (ср.), 509 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.62-1.73 м (6H, Ad), 1.78 с (6H, Ad), 2.03 уш.с (3H, Ad), 3.11 д (2H, ²*J*_{HP} 21.6 Гц, CH₂), 3.76 д (6H, MeO, ³*J*_{HP} 11.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 27.8 с (3CH, Ad), 34.4 д (CH₂, ¹*J*_{PC} 136.1 Гц), 36.4 с (3CH₂, Ad), 37.8 с (3CH₂, Ad), 47.5 д (С, ³*J*_{PC} 3.8 Гц, Ad), 53.0 д (2Me, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, PO(O<u>Me</u>)₂), 207.1 д (C=O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ, м.д.: 25.50. Вычислено для C₁₄H₂₃O₄P, %: C 58.73, H 8.10. Найдено, %: C 58.65, H 8.13.

Диметил(2-оксо-2-фенилэтил)фосфонат (52b). Выход: 2.2 г (96%). Светло-желт. масло. Спектр ИК, см⁻¹: 2956 (сл.), 2852 (сл.), 1676 (о.с.), 1597 (сл.), 1579 (сл.), 1448 (ср.), 1247 (о.с.), 1182 (с.), 1022 (о.с.), 991 (ср.), 873 (ср.), 842 (ср.), 806 (с.), 783 (с.), 742 (ср.), 688 (с.), 582 (с.),

501 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 3.57 д (2H, ²J_{HP} 22.4 Гц, CH₂), 3.68 д (6H, MeO, ³J_{HP} 11.2 Гц), 7.37-7.41 м (2H, Ph), 7.48-7.52 м (1H, Ph), 7.90-7.93 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 37.5 д (CH₂, ¹J_{PC} 130.6 Гц), 53.2 д (CH₃O, ²J_{PC} 1.9 Гц), 128.7 с (2CH, Ph), 129.0 с (2CH, Ph), 133.8 с (CH, Ph), 136.3 д (С, ³J_{PC} 1.9 Гц, Ph), 191.8 (C=O, ²J_{PC} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ, м.д.: 23.44. Вычислено для C₁₀H₁₃O₄P, %: C 52.64, H 5.74. Найдено, %: C 52.58, H 5.81.

Диметил[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил] фосфонат (52с). Выход: 2.4 г (95%). Светло-желт. масло. Спектр ИК, см⁻¹: 2999 (сл.), 2956 (сл.), 2848 (сл.), 1668 (с.), 1597 (о.с.), 1573 (ср.), 1512 (ср.), 1460 (сл.), 1421 (ср.), 1315 (ср.), 1253 (о.с.), 1172 (о.с.),



1024 (o.c.), 991 (o.c.), 877 (ср.), 800 (с.), 567 (ср.), 514 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.39 д (2H, ²*J*_{HP} 22.7 Гц, CH₂), 3.54 д (6H, MeO, ³*J*_{HP} 11.2 Гц), 3.63 с (3H, MeO), 6.71 д (2H, ³*J*_{HH} 9.0 Гц, аром.), 7.75 д (2H, ³*J*_{HH} 9.0 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 36.5 д (CH₂, ¹*J*_{PC} 129.6 Гц), 53.0 д (MeO, ²*J*_{PC} 5.7 Гц), 55.4 с (MeO), 113.8 с (2CH, аром.), 129.3 д (С, ³*J*_{PC} 2.8 Гц, аром.), 131.3 с (2CH, аром.), 164.0 с (С, аром.), 190.0 (C=O, ²*J*_{PC} 5.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.86. Вычислено для C₁₁H₁₅O₅P, %: C 51.17, H 5.86. Найдено, %: C 51.07, H 5.89.



.OMe

Диметил[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил] фосфонат

(**52d**). Выход: 2.4 г (95%). Светло-желт. масло. Спектр ИК, см⁻¹: MeO. 2999 (сл.), 2954 (сл.), 2852 (сл.), 1678 (с.), 1597 (ср.), 1583 (ср.), 1487 (ср.), 1450 (ср.), 1429 (ср.), 1251 (о.с.), 1182 (с.), 1022 (о.с.),



Диметил[2-(2-метоксифенил)-2-оксоэтил]фосфонат (52е). Выход: 2.3 г (92%). Светло-желт. масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3003 (сл.), 2953 (сл.), 2851 (сл.), 1667 (ср.), 1597 (ср.), 1578 (сл.), 1485 (ср.), 1464 (ср.), 1437 (ср.), 1395 (сл.), 1296 (с.), 1242 (о.с.), 1182 (ср.), 1163 (ср.),

1144 (сл.), 1101 (сл.), 1018 (о.с.), 1001 (о.с.), 876 (ср.), 843 (ср.), 800 (с.), 756 (о.с.), 731 (с.), 700 (ср.), 662 (сл.), 586 (ср.), 513 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.70 д (6H, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, MeO), 3.78 д (2H, ²*J*_{HP} 21.5 Гц, CH₂), 3.89 с (3H, MeO), 6.92-6.98 м (2H, аром.), 7.42-7.47 м (1H, аром.), 7.69 дд (1H, ⁴*J*_{HH} 1.6 Гц, ³*J*_{HH} 7.3 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 41.2 д (CH₂, ¹*J*_{CP} 131.6 Гц), 52.9 д (MeO, ²*J*_{CP} 1.9 Гц), 55.7 с (MeO), 111.7 с (CH, аром.), 120.9 с (CH, аром.), 127.4 д (C, ³*J*_{CP} 3.4 Гц, аром.), 131.0 с (CH, аром.), 134.6 с (CH, аром.), 158.8 с (С, аром.), 193.0 д (C=O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 24.78. Вычислено для C₁₁H₁₅O₅P, %: C 51.17, H 5.86. Найдено, %: C 51.09, H 5.92.

OMe

Me

Диметил (2-оксопропил)фосфонат (52f). Смесь 22.7 г (20 мл, 238 ммоль) хлорацетона и 40.8 г (245 ммоль) КІ в 43 мл сухого ацетона и 79 мл сухого ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в



3.2.2.2 Синтез адамантилсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений

1-(адамантан-1-ил)бутан-1,3-дион (90). К раствору 25.0 г (140

ммоль) адамантилметилкетона с 28.6 г (280 ммоль) уксусного ангидрида добавляли по каплям 58.5 г (52.3 мл, 413 ммоль) эфирата

трехфтористого бора. После реакционную смесь кипятили 5 ч и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход комплекса (**89**) 18.1 г (48%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 162-163 °C (*i*-PrOH) (лит. 162-163 °C [464]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.70-2.11 м (15H, Ad), 2.33 с (3H, Me), 6.02 с (1H, CH=). К раствору 10.0 г (37.3 ммоль) комплекса (**89**) в 95 мл изопропанола и 10 мл воды добавляли 19.8 г (186.8 ммоль) Na₂CO₃. Затем полученный раствор кипятили 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор подкисляли до pH = 7 и экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, затем упаривали под вакуумом. Твердый остаток перекристаллизовывали из изопропанола. Выход: 5.1 г (62%). Бесцветные кристаллы; т.пл. 56-57 °C (*i*-PrOH) (лит. 52-53 °C [464]). Спектр ИК, см⁻¹: 2910 (o.c.), 2852 (c.), 1646 (o.c.), 1591 (c.), 1448 (c.), 1421 (c.), 1365 (c.), 1344 (c.), 1244 (o.c.), 1028 (c.), 975 (c.), 898 (c.), 781 (o.c.), 549 (c.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.40-1.42 м (6H, Ad), 1.76 с (6H, Ad), 1.92 с (3H, Ad), 2.02 с (3H, Me), 5.45 с (1H, CH=), 15.46 уш. с (1H, OH, енол). Вычислено для C₁₄H₂₀O₂, %: C 76.33, H 9.15. Найдено, %: C 76.39, H 9.21.

1-(Адамантан-1-ил)-3-фенилпропан-1,3-дион (94). Раствор 2.0 г (10.1 ммоль) 1-адамантоилхлорида и 1.94 г (10.1 ммоль) триметил((1-фенилвинил)окси)силана (полученного по известной методике [488]) в



0

0

Me

20 мл CH₂Cl₂ добавляли по каплям к 2.63 г (10.1 ммоль) SnCl₄ в 30 мл CH₂Cl₂ при -78 °C и перемешивали в течение 10 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду со льдом и обрабатывали с помощью Na₂CO₃. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3×30 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривания под вакуумом. Продукт **94** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 20/1). Выход 1.28 г (45 %). Бесцветные кристаллы; т.пл. 46-47 °C (лит. 44-46 °C [465]). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.73-1.80 м (6H, Ad), 1.92 с (6H, Ad), 1.93-2.08 м (3H, Ad), 6.26 с (1H, CH=, енол), 7.43-7.49 м (2H, Ph), 7.51 т (1H, ³J_{HH} 7.6 Гц, Ph), 7.88-7.90 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 28.1 (3CH, Ad), 36.6 (3CH₂, Ad), 39.1 (3CH₂, Ad), 41.7 (C, Ad), 91.8 (CH=, енол), 127.0 (2CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 132.0 (CH, Ph), 135.8 (C, Ph), 185.5 (HC=, енол), 201.4 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₂O₂, %: C 80.82, H 7.85. Найдено, %: C 80.86, H 7.90.

Этил-3-(адамантан-1-ил)-3-оксопропаноат (95). К суспензии

1.22 г (50.8 ммоль) гидрида натрия (60% в минеральном масле) в 17 мл толуола добавляли 5.0 г (42.4 ммоль) диэтилкарбоната и смесь



кипятили в течение 1 ч. Затем к полученной реакционной массе по каплям добавляли раствор 3.02 г (17.0 ммоль) 1-адамантилметилкетона в 17 мл толуола. Полученную смесь кипятили в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли смесь уксусной кислоты и воды (1/1, 17 мл). Органический слой отделяли и продукт из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл), сушили над MgSO₄ и упаривали под вакуумом. Продукт **95** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 10/1). Выход 2.55 г (60 %) Бесцветное масло. Кето/енол = 3/2. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.24-1.32 м (3H, Me), 1.59-1.79 м (12H, Ad), 1.80-2.06 м (3H, Ad), 3.50 с (2H, CH₂), 4.18 к (1H, ³*J*_{HH} 9.0 Гц, CH₂), 4.95 с (1H, CH=, енол), 12.28 уш. с (1H, OH, енол). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.2 (Me), 14.4 (Me), 27.9 (3CH, Ad), 28.1 (3CH, Ad), 36.5 (3CH₂, Ad), 36.8 (3CH₂, Ad), 38.0 (3CH₂, Ad), 38.2 (3CH₂, Ad), 39.3 (C, Ad), 43.6 (CH₂), 43.7 (CH₂), 47.1 CH₂), 60.0 (CH₂, енол), 61.3 (CH₂, кето), 85.5 (CH=, енол), 168.1 (C=O, CO₂Et), 207.9 (C=O). Вычислено для C₁₅H₂₂O₃, %: С 71.97, H 8.86. Найдено, %: С 71.99, H 8.90.

3.2.2.3 Синтез непредельных нитропроизводных

Методики получения @-нитростиролов 12, 33а-с, 96-98:

Методика А. К раствору 6.6 г (0.108 моль) нитрометана и альдегида (0.108 моль) в 30 мл метилового спирта добавляли по каплям при температуре не выше 10-15 °C в течение 1 часа раствор гидроксида натрия, приготовленный из 4.4 г (0.110 моль) NaOH и 9.4 мл воды. В процессе добавления образуется объемистый осадок, поэтому следует добавить еще 5 мл метилового спирта. После добавления всего количества раствора щелочи продолжали перемешивание при той же температуре 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в 56 мл ледяной воды. Полученный прозрачный раствор добавляли по каплям к разбавленной концентрированной соляной кислоте (18.8 мл HCl_{конц} на 28.2 мл воды). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из EtOH [469].

(*E*)-(2-Нитровинил)бензол (12). Выход: 8.4 г (52%). Св.-желтые кристаллы; т. пл. 57-58 °С (ЕtOH) (лит. 57-58 °С [489]). Спектр ИК, см⁻¹: 3109 (ср.), 3045 (сл.), 1631 (с.), 1577 (ср.), 1548 (сл.), 1510 (о.с.), 1494 (о.с.),



1448 (o.c.), 1338 (o.c.), 1263 (c.), 1184 (ср.), 968 (o.c.), 840 (с.), 765 (o.c.), 736 (ср.), 705 (o.c.), 680 (o.c.), 594 (ср.), 534 (ср.), 487 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 7.40-7.53 м (5H, Ph), 7.56 д (1H, ³J_{HH} 13.6 Гц, 2-H), 7.97 д (1H, ³J_{HH} 13.6 Гц, 1-H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 129.2

(2CH, Ph), 129.3 (2CH, Ph), 130.1 (C, Ph), 132.2 (CH, Ph), 137.2 (CH=), 139.1 (CH=). Вычислено для C₈H₇NO₂, %: C 64.42, H 4.73, N 9.39. Найдено, %: C 64.45, H 4.76, N 9.44.

(*E*)-1-Метил-4-(2-нитровинил)бензол (33а). Выход: 15.3 г (87%). Св.-желтые кристаллы; т. пл. 107-108 °С (ЕtOH) (лит. 106-107 °С [490]). Спектр ИК, см⁻¹: 3109 (ср.), 3039 (сл.), 1631 (с.), 1566 (ср.), ^{Ме²}

1516 (сл.), 1492 (о.с.), 1415 (сл.), 1330 (о.с.), 1261 (с.), 1203 (сл.), 1184 (ср.), 960 (о.с.), 806 (о.с.), 783 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 2.43 с (3Н, Ме), 7.27 д (2Н, ³*J*_{HH} 7.6 Гц, *p*-Tol), 7.45 д (2Н, ³*J*_{HH} 7.6 Гц, *p*-Tol), 7.58 д (1Н, ³*J*_{HH} 13.6 Гц, 2-Н), 8.00 д (1Н, ³*J*_{HH} 13.6 Гц, 1-Н). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 21.6 (Ме), 127.2 (С, *p*-Tol), 129.1 (2CH, *p*-Tol), 130.1 (2CH, *p*-Tol), 136.2 (С, *p*-Tol), 139.1 (CH=), 143.0 (CH=). Вычислено для С₉Н₉NO₂, %: С 66.25, Н 5.56, N 8.58. Найдено, %: С 66.30, Н 5.60, N 8.64.

(*E*)-1-Хлор-4-(2-нитровинил)бензол (33b). Выход: 13.8 г (70%). Желтые кристаллы; т. пл. 111-112 °С (ЕtOH) (лит. 113-114 °С [490]). Спектр ИК, см⁻¹: 3109 (ср.), 3045 (сл.), 1631 (с.), 1577 (ср.), СГ

1548 (сл.), 1510 (о.с.), 1494 (о.с.), 1448 (о.с.), 1338 (о.с.), 1263 (с.), 1184 (ср.), 968 (о.с.), 840 (с.), 765 (о.с.), 736 (ср.), 705 (о.с.), 680 (о.с.), 594 (ср.), 534 (ср.), 487 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 7.44 д (2H, ³*J*_{HH} 8.2 Гц, аром.), 7.50 д (2H, ³*J*_{HH} 8.1 Гц, аром.), 7.58 д (1H, ³*J*_{HH} 13.4 Гц, 2-Н), 7.97 д (1H, ³*J*_{HH} 13.5 Гц, 1-Н). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 128.5 (С, аром.), 129.7 (2CH, аром.), 130.2 (2CH, аром.), 137.4 (С, аром.), 137.7 (CH=), 138.3 (CH=). Вычислено для C₈H₆CINO₂, %: C 52.34, H 3.29, N 7.63. Найдено, %: C 52.40, H 3.35, N 7.68.

Методика В. К раствору альдегида (0.117 моль) и 12.5 г (0.115 моль) бензиламина в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляли по каплям при 80 °C в течение трех часов 26.5 г (0.434 моль) нитрометана. После добавления нитрометана продолжали перемешивание при той же температуре 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в 200 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из EtOH.

(*E*)-1-Метокси-4-(2-нитровинил)бензол (96). Выход: 16.8 г (80%). Св.-желтые кристаллы; т. пл. 87-88 °С (EtOH) (лит. 85-88 °С [490]). Спектр ИК, см⁻¹: 3109 (ср.), 3055 (сл.), 2974 (сл.), 2947 (сл.),

MeO NO₂

>NO₂

 NO_2

2843 (сл.), 1635 (с.), 1597 (с.), 1577 (ср.), 1550 (с.), 1496 (о.с.), 1448 (о.с.), 1342 (о.с.), 1263 (с.), 1184 (ср.), 960 (о.с.), 837 (с.), 721 (с.), 682 (с.), 586 (ср.), 567 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.84 с (3H, MeO), 6.90 д (2H, ³*J*_{HH} 7.6 Гц, аром.), 7.47-7.51 м (3H, аром., 2-H), 7.92 д (1H, ³*J*_{HH} 13.7 Гц, 1-H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 55.3 (CH₃, MeO), 114.7 (2CH, аром.), 122.3 (С, аром.), 131.1 (2CH, аром.), 134.8 (CH=), 138.9 (CH=), 162.8 (С, аром.). Вычислено для С₉H₉NO₃, %: С 60.33, H 5.06, N 7.82. Найдено, %: С 60.37, H 5.12, N 7.84. (*E*)-1-Фтор-4-(2-нитровинил)бензол (97). Выход: 16.4 г (82%). Св.-желтые кристаллы; т. пл. 100-101 °С (ЕtOH) (лит. 100-101 °С [491]).

Спектр ИК, см⁻¹: 3113 (ср.), 3047 (сл.), 1635 (с.), 1593 (с.), 1496 (о.с.), F 1415 (ср.), 1334 (о.с.), 1265 (ср.), 1226 (о.с.), 1195 (ср.), 1161 (с.), 964 (о.с.), 825 (о.с.), 794 (о.с.), 551 (ср.), 513 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 7.16 дд (2H, ³J_{HH} = ³J_{HF} = 8.2 Гц, аром.), 7.54 д (1H, ³J_{HH} 13.5 Гц, 2-Н), 7.56-7.59 м (2H, аром.), 7.98 д (1H, ³J_{HH} 13.7 Гц, 1-Н). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 116.7 д (2CH, ²J_{CF} = 22.8 Гц, аром.), 126.2 (С, ⁴J_{CF} = 3.8 Гц, аром.), 131.2 (2CH, ³J_{CF} = 8.8 Гц, аром.), 136.7 (CH=), 137.8 (CH=), 164.8 (С, ¹J_{CF} = 255.3 Гц, аром.). Вычислено для С₈Н₆FNO₂, %: С 57.49, Н 3.62, N 8.38. Найдено, %: С 57.52, Н 3.65, N 8.44.

(*E*)-2-(2-Нитровинил)фуран (98). Выход: 12.2 г (75%). Желтые кристаллы; т. пл. 70-71 °С (ЕtOH) (лит. 68-70 °С [492]). Спектр ИК, см⁻¹: 3147 (сл.), 3116 (сл.), 3059 (сл.), 1627 (о.с.), 1554 (ср.), 1519 (сл.), 1492



(о.с.), 1311 (с.), 1284 (с.), 1269 (с.), 1195 (с.), 1149 (ср.), 1072 (ср.), 1014 (с.), 948 (о.с.), 933 (о.с.), 879 (ср.), 821 (с.), 756 (о.с.), 698 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 6.55 дд (1H, ³J_{HH} 3.4 Гц, ³J_{HH} 1.8 Гц, аром.), 6.89 д (1H, ³J_{HH} 3.4 Гц, аром.), 7.45-7.52 м (2H, аром., 2-H), 7.75 д (1H, ³J_{HH} 13.2 Гц, 1-H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 113.2 (CH, аром.), 120.1 (CH, аром.), 125.4 (CH=), 134.5 (CH=), 146.4 (С, аром.), 146.8 (CH, аром.). Вычислено для C₆H₅NO₃, %: C 51.80, H 3.62, N 10.07. Найдено, %: C 51.85, H 3.66, N 10.16.

(*E*)-4-Метил-1-нитропентен-1 (33с). К раствору 38.8 г (0.450 моль)

 NO_2 изовалерианового альдегида и 28.1 г (0.460 моль) нитрометана в 200 мл EtOH при температуре 0°C добавляли по каплям в течение 1.5 ч 10М водный раствор гидроксида натрия (45.4 мл). Затем реакционную смесь перемешивали ещё 30 мин. После этого реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч. После добавляли 27.0 г (0.450 моль) уксусной кислоты. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром и экстракт промывали водой до pH = 6-7. Затем сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Полученный нитроспирт (49.7 г, выход 75 %), использовали без дополнительной очистки. К раствору 49.7 г (0.340 моль) 3-метил-1-(нитрометил)бутанола в 450 мл хлористого метилена при температуре 0°С добавляли по каплям 34 мл (0.36 моль) уксусного ангидрида, затем 99 мл (0.71 моль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания реакционной смеси в течение 8 ч добавляли еще 150 мл хлористого метилена. Органическую фазу промывали водой (3×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида аммония (3×50 мл) и сушили над Na₂SO₄. После упаривания растворителя и перегонки под вакуумом получили соединение **33с** в виде (Е)-изомера. Выход: 29.4 г (67%). Желтое масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3054 (ср.), 2987 (сл.), 2965 (сл.), 2872 (сл.), 1649 (с.), 1525 (о.с.), 1421 (о.с.), 1351 (с.), 1270 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 0.98 д (6Н, ³*J*_{HH} 6.6 Гц, 2Ме),



1.79-1.89 м (1H, <u>CH</u>Me₂), 2.14-2.19 м (2H, CH₂), 6.95 д (1H, ³J_{HH} 14.0 Гц, 1-H), 7.21-7.30 м (1H, 2-H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 22.1 (2Me), 27.8 (<u>CH</u>Me₂), 37.2 (CH₂), 140.0 (CH=), 141.5 (CH=). Вычислено для C₆H₁₁NO₂, %: С 55.80, H 8.58, N 10.84. Найдено, %: С 55.85, H 8.63, N 10.89.

(*E*)-2-Нитро-3-фенилпроп-2-ен-1-ол (71). К раствору 1.50 г (10.0 ммоль) ∞ -нитростирола (12) в 20 мл ТГФ при комнатной температуре добавляли 0.68 г (10.0 ммоль) имидазола, затем 0.14 г (1.0 ммоль)

антраниловой кислоты. После этого добавляли 20 мл формалина (38%) и перемешивали смесь при комнатной температуре 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 5 M соляной кислотой до pH=2-3. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органическую фазу промывали 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Выход сырого продукта составляет 1.75 г. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 3/1). Выход: 0.60 г (33%). Желтое масло [493]. ИК спектр, см⁻¹: 3417 (ср.), 3062 (сл.), 2951 (сл.), 2891 (сл.), 1645 (с.), 1517 (о.с.), 1450 (с.), 1321 (о.с.), 1014 (о.с.), 869 (с.), 761 (с.), 692 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.71 уш. с (1H, OH), 4.68 с (2H, CH₂), 7.45-7.47 м (3H, Ph), 7.53-7.56 м (2H, Ph), 8.18 с (1H, <u>CH</u>). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 56.7 (CH₂), 129.2 (2CH, Ph), 130.2 (2CH, Ph), 131.0 (CH, Ph), 131.3 (C, Ph), 137.8 (CH=), 149.4 (C=). Вычислено для С₉Н₉NO₃, %: С 60.33, H 5.06, N 7.82. Найдено, %: С 60.36, H 5.10, N 7.84.

Общая методика синтеза *а*-бромнитроолефинов. К раствору нитроолефина 12, 33а, 96-98 (8.0 ммоль) и 0.78 г (9.6 ммоль) ацетата натрия в 15 мл хлороформа добавляли по каплям 1.53 г (9.6 ммоль) Вг₂ в течение 15 мин при температуре 0°С. Затем реакционную смесь нагревали до температуры кипения и перемешивали в течение 5-8 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры. Избыток Br₂ удаляли промыванием реакционной массы насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (3×5 мл). Затем водный раствор экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученный твердый продукт **99-103** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 5/1).

(**Z**)-(**2-Бром-2-нитровинил)бензол** (**99**). Выход: 1.2 г (65%). Желтые кристаллы; т. пл. 64-65 °С (ЕtOH) (лит. 63-64 °С [494]). Спектр ИК, см⁻¹: 3059 (сл.), 3032 (сл.), 1597 (с.), 1570 (с.), 1519 (о.с.), 1446 (с.), 1303



 NO_2

ΟH

(о.с.), 1284 (о.с.), 952 (с.), 929 (с.), 902 (ср.), 856 (ср.), 759 (о.с.), 752 (о.с.), 686 (о.с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 7.46-7.54 м (3H, Ph), 7.87-7.90 м (2H, Ph), 8.63 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 128.1 (<u>C</u>NO₂), 129.0 (2CH, Ph), 130.2 (C, Ph), 131.0 (2CH, Ph), 132.0 (CH, аром.), 136.6 (CH=). Вычислено для C₈H₆BrNO₂, %: C 42.13, H 2.65, N 6.14. Найдено, %: C 42.19, H 2.70, N 6.18.

(Z)-1-(2-Бром-2-нитровинил)-4-метилбензол (100). Выход: 1.3 г (67%). Желтые кристаллы; т. пл. 67-68 °С (ЕtOH) (лит. 67-68 °С [495]). Спектр ИК, см⁻¹: 3105 (сл.), 3035 (сл.), 1631 (ср.), 1597 (с.), 1496 Ме⁻¹

(o.c.), 1411 (cp.), 1330 (c.), 1261 (c.), 1184 (c.), 960 (o.c.), 810 (o.c.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 2.41 с (3H, Me), 7.30 д (2H, ³J_{HH} 8.0 Гц, аром.), 7.79 д (2H, ³J_{HH} 8.0 Гц, аром.), 8.61 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 21.8 (Me), 127.3 (CNO₂), 129.8 (2CH, аром.), 130.2 (С, аром.), 131.2 (2СН, аром.), 136.6 (СН=), 143.1 (СМе, аром.). Вычислено для С9H8BrNO2, %: С 44.66, H 3.33, N 5.79. Найдено, %: С 44.71, H 3.35, N 5.82.

(Z)-1-(2-Бром-2-нитровинил)-4-метоксибензол (101). Выход: 1.7 г (83%). Желтые кристаллы; т. пл. 60-61 °С (лит. 59-61 °С [496]). Спектр ИК, см⁻¹: 3041 (ср.), 1520 (с.), 1312 (о.с.), 1263 (о.с.), МеО

1184 (о.с.), 960 (о.с.), 825 (с.), 765 (о.с.), 510 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.86 с (3Н, MeO), 6.98 д (2H, ³J_{HH} 9.0 Гц, аром.), 7.90 д (2H, ³J_{HH} 9.0 Гц, аром.), 8.59 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 55.6 (MeO), 114.6 (2CH, аром.), 122.4 (С, аром.), 125.4 (CNO₂), 133.5 (2CH, аром.), 136.4 (CH=), 162.9 (СОМе, аром.). Вычислено для С₉H₈BrNO₃, %: С 41.89, Н 3.12, N 5.43. Найдено, %: С 41.92, Н 3.15, N 5.46.

(Z)-1-(2-Бром-2-нитровинил)-4-фторбензол (102). Выход: 1.4 г (70%). Желтые кристаллы; т. пл. 51-52 °С (лит. 52-53 °С [493]). Спектр ИК, см⁻¹: 3039 (ср.), 1610 (с.), 1525 (с.), 1322 (о.с.), 1280 (о.с.), 1175

(o.c.), 970 (o.c.), 820 (c.), 508 (o.c.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 7.11-7.21 м (2H, аром.), 7.90-7.95 м (2H, аром.), 8.60 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 116.4 д (2CH, ²J_{CF} 21.9 Гц, аром.), 126.4 д (С, ⁴*J*_{CF} 2.8 Гц, аром.), 127.9 с (СNO₂), 133.4 д (2СН, ³*J*_{CF} 8.6 Гц, аром.), 135.4 с (CH=), 164.6 д (CF, ¹*J*_{CF} 254.6 Гц, аром.). Вычислено для C₈H₅BrFNO₂, %: С 39.05, Н 2.05, N 5.69. Найдено, %: С 39.11, Н 2.09, N 5.73.

(Z)-2-Бром-5-(2-бром-2-нитровинил)фуран (103). Выход: 1.1 г (45%). Желтые кристаллы; т. пл. 88-89 °С (лит. 87-89 °С [496]). Спектр ИК, см⁻¹: 3132 (ср.), 3035 (ср.), 1616 (о.с.), 1535 (с.), 1504 (о.с.), 1454 (с.),

1292 (o.c.), 1280 (o.c.), 1265 (o.c.), 1022 (o.c.), 948 (c.), 906 (c.), 817 (cp.), 786 (o.c.), 644 (c.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 6.60 д (1Н, ³*J*_{HH} 3.6 Гц, аром.), 7.37 д (1Н, ³*J*_{HH} 3.6 Гц, аром.), 8.49 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 115.6 (CH, аром.), 122.0 (CH), 123.8 (CH), 124.9 (CBr), 129.4 (CBr), 148.5 (С, аром.). Вычислено для C₆H₃Br₂NO₃, %: С 24.27, Н 1.02, N 4.72. Найдено, %: C 24.30, H 1.09, N 4.75.









 NO_2

Br

3.3 Расчет энергетического профиля Ni(II)-катализируемой асимметрической реакции Михаэля

(**R**)-Диэтил 2-(2-нитро-1-фенилэтил)малонат (13). Комплекс EtO₂C CO₂Et никеля(II) (*S*,*S*)-8 (54 мг, 0.067 ммоль) добавляли к раствору 0.500 г (3.35 ммоль) шэтилмалоната 11 в 5 мл

толуола. Смесь выдерживали 48 ч при 20°С, растворитель отгоняли при пониженном давлении, продукт выделяли хроматографией на силикагеле (элюент: CHCl₃). Выход: 0.850 г (82%). $[\alpha]_{\frac{20}{2}}^{20} = -7.4$ (*c* 1.5, CHCl₃).

(S)-Диэтил 2-(2-нитро-1-фенилэтил)малонат (13) получали по EtO_2C CO_2Et аналогичной методике в присутствии (R,R)-8. $[\alpha]_{\overline{D}}^{20} = +7.3$ (c 1.5, CHCl₃) Ph NO_2

(лит. [а]²⁰/₂ = +7.3 (с 1.07, CHCl₃ [36]). Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (сл.), 2985

(сл.), 2906 (сл.), 1724 (о.с.), 1548 (о.с.), 1496 (сл.), 1473 (сл.), 1458 (сл.), 1440 (сл.), 1381 (ср.), 1367 (с.), 1294 (с.), 1232 (о.с.), 1180 (с.), 1033 (с.), 1016 (с.), 862 (ср.), 769 (ср.), 706 (о.с.), 603 (ср.), 580 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 1.03 т (3H, ³J_{HH} 7.1 Гц, Me), 1.24 т (3H, ³J_{HH} 7.1 Гц, Me), 3.80 д (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц, CH(COOEt)₂), 3.99 к (2H, ³J_{HH} 7.1 Гц, CH₂O), 4.21 м (3H, CH₂O, CHPh), 4.88 м (2H, CH₂NO₂), 7.23–7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 13.8 (Me), 14.0 (Me), 43.1 (CHPh), 55.1 (<u>CH</u>(COOEt)₂), 61.9 (CH₂O), 62.2 (CH₂O), 78.7 (CH₂NO₂), 128.1 (CH, аром.), 128.4 (CH, аром.), 128.9 (CH, аром.), 136.4 (С, аром.), 166.9 (С=О), 167.5 (С=О). Вычислено для C₁₅H₁₉NO₆, %: C 58.25, H 6.19, N 4.53. Найдено, %: C 58.29, H 6.14, N 4.49. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3; *н*-гексан/2-пропанол = 92/8; 1.2 мл/мин; λ = 210 нм): *t*_г = 14.1 мин (*R*)-изомер, 35.5 мин (*S*)-изомер.

температурной Определение зависимости энантиоселективности реакции диэтилмалоната с ω-нитростиролом присутствии бис[(1S,2S)-N,N'-B дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никеля. Все операции проводились в атмосфере аргона. Реакцию проводили трижды при 0, 20, 40, 60 и 80 °C. ω-Нитростирол 12 (0.500 г, 3.35 ммоль), диэтилмалонат 11 (0.536 г, 3.35 ммоль) и мезитилен (в качестве внутреннего стандарта, 0.336 г, 2.80 ммоль) в 5 мл толуола помещали в термостатируемый реактор, снабженный магнитной мешалкой. Затем к термостатированному раствору реакционной смеси добавляли термостатированный раствор комплекса никеля (54 мг, 0.067 ммоль) в 1 мл толуола. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ГЖХ. При конверсии 20±5% реакционную смесь быстро обрабатывали 5%-ным водным раствором соляной кислоты (4 мл для дезактивации катализатора), затем промывали водой (2 мл) и сушили над Na₂SO₄. Толуол упаривали под вакуумом. Аддукт Михаэля выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 95/5). Энантиомерный избыток (*S*)-изомера определяли с помощью ВЭЖХ. Результаты определения энантиомерного избытка продукта реакции приведены в **таблице 16**.

 Таблица
 16.
 Температурная
 зависимость
 энантиоселективности
 реакции

 диэтилмалоната
 11 с ω-нитростиролом
 12 в присутствии комплекса (S,S)-8
 8

N₂	Т, К	<i>ee</i> , %	1000/T, $10^3 \cdot K^{-1}$	k _R /k _s	ln k _R /k _s
1	353.15	85.6	2.832	12.89	2.557
2	333.15	88.5	3.002	16.40	2.797
3	313.15	91.6	3.193	22.81	3.127
4	293.15	94.3	3.411	34.09	3.529
5	273.15	95.8	3.661	46.62	3.842

 $\ln k_{R}/k_{S} = \ln ([R]/[S]) = \ln (100 + \% ee) / (100 - \% ee)$



Исследование реакции диэтилмалоната 11 с коричным альдегидом 19 в присутствии комплекса (*S*,*S*)-8.

Диэтил 2-(3-оксо-1-фенилпропил)малонат (21). Раствор 0.370 г EtO₂C CO₂Et (3.02 ммоль) коричного альдегида 19 и 0.447 г (3.02 ммоль) диэтилмалоната 11 в 5 мл толуола помещали в термостатируемый реактор, снабженный

магнитной мешалкой, при 80 °С. Затем к реакционной смеси добавляли комплекс никеля (*S*,*S*)-**8** (45 мг, 0.060 ммоль). Реакцию проводили при 80 °С в течение 6 ч до полной конверсии коричного альдегида (по данным ГЖХ). Затем толуол упаривали под вакуумом. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CHCl₃). Выход: 0.098 г (12%). [α]²⁰/_D = -1.75 (*c* 2.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.07 т (3H, ³J_{HH} 7.3 Гц, Me), 1.29 т (3H, ³J_{HH} 7.1 Гц, Me), 2.86-2.98 м (2H, CH₂CHO), 3.71 д (1H, ³J_{HH} 10.1 Гц, CH(COOEt)₂), 3.95 к (2H, ³J_{HH} 7.1 Гц, <u>CH</u>₂CH₃), 4.00-4.05 м (1H, Ph<u>CH</u>), 4.23 к (2H, ³J_{HH} 7.3 Гц, <u>CH</u>₂CH₃), 7.25-7.29 м (5H, Ph), 9.62 т (1H, ³J_{HH} 1.5 Гц, CHO). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.0 (Me), 14.3 (Me), 39.9 (Ph<u>CH</u>), 47.6 (<u>CH</u>₂CHO), 57.9 (<u>CH</u>(COOEt)₂), 61.4 (<u>CH</u>₂CH₃), 61.8 (<u>CH</u>₂CH₃), 127.4 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 140.2 (C, Ph), 167.9 (COOEt), 168.4 (COOEt), 200.2 (CHO). Вычислено для С₁₆H₂₀O₅, %: C 65.74, H 6.90. Найдено, %: C 65.82, H 6.84. Спектры ЯМР соединения **21** соответствуют описанным в литературе [355]. Для (*R*)-изомера **21** >99% *ee* [α]²⁰/_D =-33.2 (*c* 0.7, CHCl₃) [355].

Определение магнитной восприимчивости бис[(1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никеля 8 и продукта его взаимодействия с диэтилмалонатом методом ЯМР ¹Н (метод D.F. Evans).

Бис[(1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никель (80 мг, 0.1 ммоль) и гексаметилдисилоксан (0.885 г, 5.45 ммоль) растворяли в 5.89 г CDCl₃. Полученный раствор комплекса помещали в капилляр диаметром 2 мм и высотой 40 мм и запаивали капилляр. Тот же раствор гексаметилдисилоксана в CDCl₃ без комплекса (*S*,*S*)-**8**, помещали в ампулу для *ЯМР*. В эту же ампулу помещали запаянный капилляр с раствором комплекса так, чтобы капилляр занимал строго вертикальное положение. Зарегистрирован спектр *ЯМР* ¹H, в котором наблюдаются два синглетных сигнала метильных групп гексаметилдисилоксана (0.0692 и 0.4266 м.д.). Второй сигнал (0.4266 м.д.), сдвинутый в область слабого поля, указывает на парамагнитный сдвиг под влиянием никелевого комплекса (*S*,*S*)-**8**. Молярную магнитную восприимчивость определяли по уравнению:

$$\chi_{\rm m} = 3\Delta f / 4\pi Fc$$

где F = 399,7821·10⁶ Гц – рабочая частота прибора, с = 2·10⁻⁵ моль/мл – концентрация комплекса никеля (*S*,*S*)-8, Δf – парамагнитный сдвиг сигналов метильных групп гексаметилдисилоксана, используемого в качестве эталона, в Гц:

$$\Delta f = \Delta ppmF/10^6$$
, $\Delta f = 142,44$ Гц

Найденное значение магнитной восприимчивости:

Значение магнитного момента (в магнетонах Бора) определяли в соответствии с уравнением:

$$\mu = (8\chi_m T)^{0.5}$$

где T =296.3 К. Найденное значение магнитного момента: µ = 3.17. Количество неспаренных электронов:

$$N = -1 + (\mu^2 + 1)^{0.5} = 2.32$$

К аналогично приготовленному раствору бис[(1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2диамин-к²N,N'](дибромо)никеля (0.1 ммоль) и гексаметилдисилоксана (5.45 ммоль) в CDCl₃ добавляли 0.016 г (0.1 ммоль) диэтилмалоната и полученный раствор выдерживали 2 ч под атмосферой аргона. Магнитную восприимчивость продукта реакции определяли по описанной выше методике.

Парамагнитный сдвиг гексаметилдисилоксана: $\Delta f = 154, 12$ Гц.

Молярная магнитная восприимчивость: $\chi_m = 0.0046$ мл/моль.

Значение магнитного момента: $\mu = 3.30$.

Количество неспаренных электронов: N = 2.45.

Кроме того, была определена магнитная восприимчивость комплекса, образующегося при взаимодействии бис[(1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибром)никеля с диэтилмалонатом в толуоле. Раствор 0.080 г (0.1 ммоль) бис[(1*S*,2*S*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибром)никеля и 0.016 г (0.1 ммоль) диэтилмалоната в 1 мл толуола выдерживали 2 ч под атмосферой аргона. Затем толуол упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в смеси 5.89 г CDCl₃ и 0.885 г (5.45 ммоль) гексаметилдисилоксана. Магнитную восприимчивость продукта реакции определяли по описанной выше методике.

Парамагнитный сдвиг гексаметилдисилоксана: $\Delta f = 133,6871$ Гц.

Молярная магнитная восприимчивость: $\chi_m = 0.0039$ мл/моль.

Значение магнитного момента: $\mu = 3.07$.

Количество неспаренных электронов: N = 2.23.

3.4 Асимметрический синтез у-лактонов на основе хиральных аддуктов Михаэля

3.4.1 Синтез хиральных у-нитроэфиров

Общая методика синтеза хиральных диэтил(1-замещенных 2-нитроэтил)малонатов (13, 34а-с):

Комплекс никеля(II) **8** (0.108 г, 0.13 ммоль) добавляли к раствору нитроолефина **12**, **33ас** (6.70 ммоль) и 1.072 г (6.70 ммоль) диэтилмалоната **11** в 10 мл толуола. Смесь выдерживали 48 ч при 20°С, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: CCl₄/CHCl₃ 2/1).

(**R**)-Диэтил 2-(2-нитро-1-фенилэтил)малонат (13) (см. экспериментальную часть раздел 3.3).

(S)-Диэтил-2-(2-нитро-1-(*п*-толил)этил)малонат (34а). Выход 1.75 г (81%). Светло-желт. масло. [α]_D²² = +6.80 (*c* 1.36, CHCl₃) (лит. [α]_D²² = +6.25 (*c* 1.36, CHCl₃ [36]). 95% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 2981 (сл.), 2935 (сл.), 2873 (сл.), 1728 (о.с.), 1554 (о.с.), 1516 (сл.), 1442

(сл.), 1369 (ср.), 1300 (ср.), 1253 (ср.), 1226 (ср.), 1176 (с.), 1153 (с.), 1114 (сл.), 1095 (сл.), 1026 (с.), 860 (сл.), 817 (сл.), 786 (с.), 759 (с.), 601 (сл.), 559 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.05 т (3H, ³J_{HH} 7.2 Гц, Me), 1.25 т (3H, ³J_{HH} 7.1 Гц, Me), 2.30 с (3H, Me), 3.79 д (1H, ³J_{HH} 9.6 Гц, <u>CH</u>(COOEt)₂), 4.02 к (2H, ³J_{HH} 7.2 Гц, OCH₂), 4.18-4.27 м (2H, OCH₂, 1H, CH-*p*-Tol), 4.82 дд (1H, ²J_{HH} 13.3 Гц, ³J_{HH} 9.5 Гц, <u>CH</u>₂NO₂), 4.89 дд (1H, ²J_{HH} 13.3 Гц, ³J_{HH} 4.8 Гц, <u>CH</u>₂NO₂), 7.08-7.13 м (4H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (Me), 14.1 (Me), 21.1 (Me), 42.7 (CHAr), 55.1 (<u>CH</u>(COOEt)₂), 61.8 (CH₂O), 62.2 (CH₂O), 76.5 (CH₂NO₂), 127.8 (2CH, аром.), 129.6 (2CH, аром.), 133.0 (С, аром.), 138.1 (С, аром.), 166.8 (C=O), 167.4 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₁NO₆, %: C 59.43, H 6.55, N 4.33. Найдено, %: C 59.55, H 6.51, N 4.38. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3; *н*-гексан/2-пропанол = 80/20; 1.2 мл/мин; λ = 210 нм): *t*_{*t*} = 9.5 мин (*R*)-изомер, 24.3 мин (*S*)-изомер.

EtO₂C、 CO₂Et

 $\sqrt{NO_2}$

(S)-Диэтил-2-[1-(4-хлорфенил)-2-нитроэтил]малонат (34b).
Выход 2.16 г (94%). Бесцветные кристаллы; т.пл. 45-47 °С (лит. 43-47 °С [490]). [α]_D²⁰ = +7.50 (с 1.50, CHCl₃) (лит. (R)-34b [α]_D²⁰ = -7.45 (с 1.50, CHCl₃ [497]). 90% *ее*. Спектр ИК, см⁻¹: 2985 (сл.), 1728 (о.с.), 1554 Cl²

(o.c.), 1492 (сл.), 1442 (сл.), 1369 (ср.), 1300 (ср.), 1253 (ср.), 1230 (ср.), 1176 (с.), 1153 (с.), 1111 (сл.), 1095 (сл.), 1014 (с.), 960 (сл.), 860 (сл.), 829 (ср.), 790 (сл.), 717 (сл.), 702 (сл.), 651 (сл.), 597 (сл.), 555 (сл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.07 т (3H, ³J_{HH} 7.2 Гц, Me), 1.26 т (3H, ³J_{HH} 7.2 Гц, Me), 3.77 д (1H, ³J_{HH} 9.3 Гц, <u>CH</u>(COOEt)₂), 4.03 к (2H, ³J_{HH} 7.1 Гц, OCH₂), 4.17-4.26 м (2H, OCH₂, 1H, CHAr), 4.82 дд (1H, ²J_{HH} 13.2 Гц, ³J_{HH} 9.5 Гц, <u>CH</u>₂NO₂), 4.90 дд (1H, ²J_{HH} 13.2 Гц, ³J_{HH} 4.7 Гц, <u>CH</u>₂NO₂), 7.18 д (2H, ³J_{HH} 8.4 Гц, аром.), 7.29 д (2H, ³J_{HH} 8.4 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (Me), 14.0 (Me), 42.4 (CHAr), 55.8 (<u>CH</u>(COOEt)₂), 62.2 (CH₂O), 62.4 (CH₂O), 77.5 (CH₂NO₂), 129.3 (2CH, аром.), 129.6 (2CH, аром.), 134.4 (С, аром.), 134.8 (С, аром.), 166.7 (C=O), 167.3 (C=O). Вычислено для C₁₅H₁₈ClNO₆, %: C 52.41, H 5.28, N 4.07. Найдено, %: C 52.38, H 5.22, N 4.02. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3; *н*-гексан/2-пропанол = 65/35; 1.0 мл/мин; λ = 210 нм): *t*_f = 10.9 мин (*R*)-изомер, 27.2 мин (*S*)-изомер.

(**R**)-Диэтил-2-(4-метил-1-нитропентан-2-ил)малонат (34с). Выход EtO₂C CO₂Et 1.32 г (68%). Светло-желт. масло. [α]_D²⁴ = +7.13 (*c* 1.31, CHCl₃) (лит. [α]_D²⁴ = +7.10 (*c* 1.31, CHCl₃ [36]). 88% *ее.* Спектр ИК, см⁻¹: 2958 (сл.), 2873 (сл.), ^{i-Bu}

1728 (о.с.), 1550 (о.с.), 1465 (сл.), 1446 (сл.), 1369 (ср.), 1300 (ср.), 1246 (ср.), 1211 (ср.), 1172 (с.), 1153 (с.), 1095 (сл.), 1029 (с.), 864 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 0.88 д (3H, ³*J*_{HH} 6.2 Гц, CH₂CH(<u>CH₃)₂</u>), 0.90 д (3H, ³*J*_{HH} 6.2 Гц, CH₂CH(<u>CH₃)₂</u>), 1.25 т (6H, ³*J*_{HH} 7.1 Гц, Me), 1.28-1.32 м
(2H, <u>CH</u>₂CH(CH₃)₂), 1.57-1.69 м (1H, CH₂<u>CH</u>(CH₃)₂), 2.89-2.95 м (1H, <u>CH</u>*i*-Bu), 3.59 д (1H, ³*J*_{HH} 5.6 Гц, <u>CH</u>(COOEt)₂), 4.19 к (2H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, OCH₂), 4.21 к (2H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, OCH₂), 4.50 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.4 Гц, ³*J*_{HH} 6.6 Гц, <u>CH</u>₂NO₂), 4.67 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.4 Гц, ³*J*_{HH} 5.5 Гц, <u>CH</u>₂NO₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (Me), 14.0 (Me), 22.1 (Me), 22.3 (Me), 25.0 (CH, *i*-Bu), 34.7 (CH₂, *i*-Bu), 38.8 (<u>CH</u>*i*-Bu), 52.5 (<u>CH</u>(COOEt)₂), 61.6 (CH₂O), 61.8 (CH₂O), 76.8 (CH₂NO₂), 167.7 (C=O), 167.9 (C=O). Вычислено для C₁₃H₂₃NO₆, %: C 53.97, H 8.01, N 4.84. Найдено, %: C 53.94, H 8.05, N 4.89. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3; *н*-гексан/2-пропанол = 98/2; 1.2 мл/мин; λ = 210 нм): *t*_r = 15.2 мин (*R*)-изомер, 18.3 мин (*S*)-изомер.

(S)-3-(2-нитро-1-фенилэтил)пентан-2,4-дион (17). К раствору 2.98 г (19.9 ммоль) ω-нитростирола 12 и 2.0 г (19.9 ммоль) ацетилацетона 14 в 15 мл толуола добавляли 0.322 г (0.40 ммоль) комплекса никеля(II) 8. Смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, затем растворитель отгоняли



при пониженном давлении. Твердый остаток очищали перекристаллизацией из толуола. Выход 3.81 г (77%). Бесцветные кристаллы; т.пл. 125-126 °C (лит. 124-126 °C [36]). $[\alpha]_D^{20} = +201.4$ (*c* 1.0, CHCl₃) (лит. $[\alpha]_D^{24} = +196.7$ (*c* 1.01, CHCl₃ [36]). 87% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 2923 (сл.), 1732 (о.с.), 1699 (о.с.), 1543 (о.с.), 1496 (сл.), 1456 (сл.), 1379 (ср.), 1371 (ср.), 1359 (о.с.), 1269 (о.с.), 1238 (ср.), 1172 (ср.), 1139 (о.с.), 1093 (ср.), 954 (с.), 854 (ср.), 842 (ср.), 761 (о.с.), 700 (о.с.), 628 (ср.), 538 (о.с.), 497 (с.), 424 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.91 с (3H, Me), 2.26 с (3H, Me), 4.19-4.23 м (1H, <u>CH</u>Ph), 4.33 д (1H, ³*J*_{HH} 10.0 Гц, <u>CH</u>(Ac)₂), 4.59-4.62 м (2H, <u>CH</u>₂NO₂), 7.15-7.18 м (2H, Ph), 7.25-7.32 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 29.7 (Me), 30.5 (Me), 42.9 (<u>CH</u>Ph), 70.6 (<u>CH</u>(Ac)₂), 78.2 (<u>CH</u>₂NO₂), 127.9 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 140.0 (C, Ph), 201.1 (C=O), 201.8 (C=O). Вычислено для C₁₃H₁₅NO₄, %: C 62.64, H 6.07, N 5.62. Найдено, %: C 62.68, H 6.09, N 5.64. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3; *н*-гексан/2-пропанол = 95/5; 1.2 мл/мин; $\lambda = 210$ нм): $t_r = 14.9$ мин (*S*)-изомер, 22.5 мин (*R*)-изомер.

3.4.2 Синтез хиральных 2-замещенных 4-этокси-3-(этоксикарбонил)-4оксобутановых кислот

Общая методика синтеза хиральных 2-замещенных 4-этокси-3-(этоксикарбонил)-4оксобутановых кислот (35а-d). К раствору ү-нитроэфира (0.011 моль) в 49 мл ДМФА добавляли 5.31 г (0.077 моль) NaNO₂ и 13.21 г (12.6 мл, 0.220 моль) CH₃COOH. Реакционную массу нагревали до 50°C в течение 7-10 ч при постоянном перемешивании. Затем смесь выливали в воду со льдом и полученный раствор обрабатывали NaHCO₃ до щелочной среды. После водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Оставшийся водный раствор подкисляли 37%-ной HCl до кислой среды (pH = 3). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Полученные две органические фазы сушили над Na₂SO₄ и упаривали. В первом полученном органическом слое содержится замещенный фуроксан **36a-d**. Во втором органическом слое преимущественно содержится целевой продукт **35а-d**. Контроль за протеканием реакции осуществляли методом TCX. Полученные соединения выделяли с помощью флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc 5/1).

EtO₂C、 CO₂Et

 EtO_2C CO_2Et

СООН

СООН

(S)-4-Этокси-3-(этоксикарбонил)-4-оксо-2-(*n*-толил)

бутановая кислота (35а). Выход 0.75 г (22%). Желтые кристаллы; т. пл. 89-90 °С. [α]²⁰_D = +215.4 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3300 (ср.), 2980 (сл.), 1737 (о.с.), 1718 (о.с.), 1689 (о.с.), 1514 (сл.), 1465 (сл.), Ме

1419 (сл.), 1392 (сл.), 1371 (ср.), 1315 (с.), 1305 (с.), 1296 (с.), 1286 (с.), 1253 (с.), 1244 (с.), 1195 (с.), 1190 (с.), 1172 (с.), 1151 (о.с.), 1099 (ср.), 1029 (с.), 962 (ср.), 860 (сл.), 821 (сл.), 729 (сл.), 700 (сл.), 609 (с.), 567 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.95 т (3H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, Me), 1.24 т (3H,³*J*_{HH} 7.2 Гц, Me), 2.29 с (3H, Me), 3.91 к (2H, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, CH₂), 4.13 д (1H, ³*J*_{HH} 12.0 Гц, CH), 4.17-4.25 м (2H, CH₂), 4.26 д (1H, ³*J*_{HH} 12.0 Гц, CH), 7.08 д (2H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, аром.), 7.16 д (2H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, аром.), 10.41-11.27 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (Me), 13.9 (Me), 21.2 (Me), 50.2 (CH), 55.1 (CH), 61.6 (CH₂), 62.1 (CH₂), 128.5 (2CH, аром.), 129.6 (2CH, аром.), 131.2 (С, аром.), 138.2 (С, аром.), 166.9 (<u>C</u>O₂Et), 167.8 (<u>C</u>O₂Et), 177.9 (<u>C</u>O₂H). Вычислено для C₁₆H₂₀O₆, %: C 62.33, H 6.54. Найдено, %: C 62.28, H 6.50.

(S)-2-(4-Хлорфенил)-4-этокси-3-(этоксикарбонил)-4оксобутановая кислота (35b). Выход 1.23 г (34%). Желтые кристаллы; т. пл. 81-82 °С. [α]²⁰_D = +178.0 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻ ¹: 3300 (ср.), 2978 (сл.), 1728 (о.с.), 1693 (о.с.), 1492 (сл.), 1462 (сл.), Cl

1442 (сл.), 1411 (сл.), 1369 (с.), 1315 (с.), 1288 (о.с.), 1246 (о.с.), 1195 (с.), 1172 (с.), 1153 (о.с.), 1087 (с.), 1029 (с.), 1014 (с.), 937 (ср.), 860 (ср.), 837 (ср.), 821 (ср.), 756 (ср.), 717 (сл.), 698 (сл.), 655 (сл.), 594 (ср.), 559 (ср.), 505 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.97 т (3H, ³J_{HH} 7.2 Гц, Me), 1.23 т (3H,³J_{HH} 7.2 Гц, Me), 3.93 к (2H, ³J_{HH} 7.2 Гц, CH₂), 4.11 д (1H, ³J_{HH} 11.6 Гц, CH), 4.18-4.26 м (2H, CH₂), 4.28 д (1H, ³J_{HH} 11.6 Гц, CH), 7.20-7.29 м (4H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (Me), 13.9 (Me), 49.9 (CH), 54.9 (CH), 61.8 (CH₂), 62.3 (CH₂), 129.2 (2CH, аром.), 130.0 (2CH, аром.), 132.7 (С, аром.), 134.6 (С, аром.), 166.7 (<u>CO</u>₂Et), 167.5 (<u>CO</u>₂Et), 176.9 (<u>CO</u>₂H). Вычислено для C₁₅H₁₇ClO₆, %: C 54.80, H 5.21. Найдено, %: C 54.83, H 5.25.

(*R*)-2-(1,3-Диэтокси-1,3-диоксопропан-2-ил)-4-метилпентановая кислота (35с). Выход 0.42 г (14%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -54.8$ (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3600 (ср.), 2960 (сл.), 2873 (сл.), 1728 (о.с.), 1467 (ср.), 1446 (ср.), 1386 (ср.), 1369 (ср.), 1300 (ср.), 1234 (с.), 1174 (с.), 1157 (с.), 1109 (с.), 1095 (с.), 1020 (с.), 858 (ср.), 771 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.87 д (3H, ³J_{HH} 6.4 Гц, Ме), 0.90 д (3H, ³J_{HH} 6.4 Гц, Ме), 1.19-1.26 м (7H, 2Me, CH), 1.55-1.71 м (2H, CH₂), 3.10-3.17 м (1H, CH), 3.64 д (1H, ³J_{HH} 10.0 Гц, <u>CH</u>(COOEt)₂), 4.08-4.25 м (4H, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (Ме), 14.1 (Ме), 21.3 ((<u>CH</u>₃)₂CHCH₂), 23.4 ((<u>CH</u>₃)₂CHCH₂), 25.8 ((CH₃)₂<u>CH</u>CH₂), 39.3 ((CH₃)₂CH<u>CH₂</u>), 42.7 (CH), 54.5 (CH), 61.8 (CH₃<u>CH₂</u>), 61.9 (2O<u>CH₂</u>), 167.8 (<u>CO₂Et</u>), 167.9 (<u>CO₂Et</u>), 180.0 (<u>CO₂H</u>). Вычислено для C₁₃H₂₂O₆, %: C 56.92, H 8.08. Найдено, %: C 56.88, H 8.03.

(*R*)-4-Этокси-3-(этоксикарбонил)-4-оксо-2-фенилбутановая кислота (35d). Выход 1.10 г (34%). Желтые кристаллы; т. пл. 102-103 °C (лит. т. пл. 97.3-98.2 °C [498]). [α]_D²⁰ = -194.7 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3300 (ср.), 2989 (сл.), 2937 (сл.), 2908 (сл.), 1747 (с.), 1732 (о.с.), 1707 (о.с.), 1458 (сл.), 1440 (сл.), 1421 (сл.), 1365 (ср.), 1317 (с.), 1282 (о.с.), 1253 (о.с.), 1224 (с.), 1174 (о.с.), 1166 (о.с.), 1153 (о.с.), 1116 (с.), 1095 (сл.), 1076 (сл.), 1037 (ср.), 1004 (ср.), 900 (сл.), 867 (ср.), 731 (с.), 698 (о.с.), 611 (с.), 557 (с.), 542 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 0.92 т (3H, ³J_{HH} 7.2 Гц, Ме), 1.24 т (3H,³J_{HH} 7.2 Гц, Ме), 3.89 к (2H, ³J_{HH} 7.2 Гц, CH₂), 4.15 д (1H, ³J_{HH} 12.0 Гц, CH), 4.17-4.26 м (2H, CH₂), 4.29 д (1H, ³J_{HH} 12.0 Гц, CH), 7.24-7.28 м (5H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С

(CDCl₃) *δ*, м.д.: 13.7 (Me), 13.9 (Me), 50.6 (CH), 55.1 (CH), 61.6 (CH₂), 62.2 (CH₂), 128.4 (CH, аром.), 128.6 (2CH, аром.), 128.9 (2CH, аром.), 134.2 (С, аром.), 166.9 (<u>C</u>O₂Et), 167.7 (<u>C</u>O₂Et), 177.5 (<u>C</u>O₂H). Вычислено для C₁₅H₁₈O₆, %: C 61.22, H 6.16. Найдено, %: C 61.18, H 6.12.

3-(4-Хлорфенил)-4-(этоксикарбонил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (**36b).** Выход 0.47 г (16%). Желтые кристаллы; т. пл. 60-61 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (сл.), 2985 (сл.), 2939 (сл.), 1739 (о.с.), 1593 (о.с.), 1508 (сл.), 1477 (с.), 1442 (ср.), 1392 (сл.), 1369 (ср.), 1327 (ср.), 1288 (ср.), 1257 (ср.), 1215 (о.с.), 1118 (с.), 1049 (о.с.), 1006 (ср.), 975 (ср.), 914 (сл.), 860 (ср.), 802 (ср.),

763 (с.), 713 (ср.), 690 (с.), 663 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.39 т (3H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, Me), 4.45 к (2H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, CH₂), 7.45-7.48 м (2H, аром.), 7.63-7.67 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 14.0 (Me), 63.5 (CH₂), 113.5 (Ar<u>C</u>=N), 120.0 (С, аром.), 129.1 (2CH, аром.), 130.5 (2CH, аром.), 137.3 (С, аром.), 148.5 (C=N), 157.8 (<u>CO</u>₂Et). Вычислено для C₁₁H₉ClN₂O₄, %: С 49.18, Н 3.38, N 10.43. Найдено, %: С 49.14, Н 3.34, N 10.40. APPI-HRMS (m/z) [M+2H]⁺ вычислено для C₁₁H₉ClN₂O₄+H·H⁺ 270.0396; найдено: 270.0530.

4-(Этоксикарбонил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид (**36d**). _{EtO₂C} Выход 0.28 г (11%). Бесцветное масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (сл.), 2985 (сл.), 2940 (сл.), 1739 (о.с.), 1589 (о.с.), 1504 (ср.), 1469 (с.), 1400 (сл.), 1369 (сл.), 1327 (сл.), 1276 (сл.), 1215 (о.с.), 1118 (с.), 1091 (о.с.), 1053 (о.с.), 1014

(ср.), 979 (с.), 829 (о.с.), 779 (с.), 732 (ср.), 509 (о.с.), 489 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.36 т (3H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, Me), 4.43 к (2H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, CH₂), 7.49-7.52 м (3H, аром.), 7.66-7.69 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.0 (Me), 63.3 (CH₂), 114.1 (Ph<u>C</u>=N), 121.6 (С, аром.), 128.7 (2CH, аром.), 129.1 (2CH, аром.), 131.1 (CH, аром.), 148.8 (C=N), 157.8 (<u>C</u>O₂Et). Вычислено для C₁₁H₁₀N₂O₄, %: C 56.41, H 4.30, N 11.96. Найдено, %: C 56.44, H 4.33, N 11.98.



3.4.3 Синтез хиральных у-лактонов

Общая методика синтеза хиральных 3,4-дизамещенных ү-лактонов (37а-d):

К раствору карбоновой кислоты **35а-d** (1.7 ммоль) в 27 мл абсолютного ТГФ в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор 0.09 г (4.1 ммоль) LiBH₄ в 7.6 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 65 °C в течение 5-10 ч. После охлаждения реакционной массы до 0 °C обрабатывали 6 мл воды и 20% водным раствором HCl (12 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. Раствор экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Полученный продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 5/1). Контроль за протеканием реакции осуществляли методом TCX [374].

(35,45)-4-(Гидроксиметил)-3-(*п*-толил)дигидрофуран-2(3*H*)-он (37а). Выход 0.08 г (24%), *dr* 1/-. Бесцветные кристаллы; т.пл. 88-89 °С. [α]²⁰_D = +27.1 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3600 (ср.), 2920 (сл.), 1751 (о.с.), 1516 (ср.), 1450 (сл.), 1377 (ср.), 1338 (сл.), 1246 (ср.), 1153 (о.с.), 1099 (ср.), 1072 (ср.), 1014 (о.с.), 964 (ср.), 937 (ср.), 914 (ср.), 848 (сл.), 806 (о.с.), 702 (ср.), 659 (сл.), 601 (ср.), 555 (ср.), 501 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.33 с (3H, Me), 2.41-2.53 уш. с (1H, OH), 2.73-2.80 м (1H, <u>CH</u>CH₂OH), 3.65 дд (1H, ²*J*_{HH} 11.2 Гц, ³*J*_{HH} 6.0 Гц, <u>CH</u>₂OH), 3.66 д (1H, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, <u>CH</u>Ar), 3.73 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 4.4 Гц, <u>CH</u>₂OH), 4.21 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 9.2 Гц, CH₂O), 4.47 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, CH₂O), 7.09 д (2H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, аром.), 7.16 д (2H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 21.1 (Me), 46.8 (CH), 47.7 (CH), 60.8 (<u>CH</u>₂OH), 68.9 (<u>CH</u>₂O), 128.3 (2CH, аром.), 129.8 (2CH, аром.), 132.9 (С, аром.), 137.7 (С, аром.), 177.9 (С=O). Вычислено для С₁₂H₁₄O₃, %: С 69.88, H 6.84. Найдено, %: С 69.90, H 6.87.

(3S,4S)-3-(4-Хлорфенил)-4-(гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-он (37b). Выход 0.06 г (15%), dr 1/-. Бесцветное масло. [α]_D²⁰ = +30.1 (c 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3600 (ср.), 2978 (сл.), 2912 (сл.), 2885 (сл.), 1755 (о.с.), 1492 (с.), 1411 (сл.), 1373 (ср.), 1246 (ср.), 1157

(o.c.), 1091 (с.), 1072 (ср.), 1014 (о.с.), 964 (сл.), 937 (сл.), 914 (сл.), 844 (сл.), 813 (с.), 729 (ср.), 655 (сл.), 609 (ср.), 590 (ср.), 551 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.87-2.02 уш. с (1Н, OH), 2.77-2.80 м (1Н, <u>CH</u>CH₂OH), 3.72-3.75 м (2Н, <u>CH</u>₂OH, 1H <u>CH</u>Ar), 4.25 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 9.2 Гц, CH₂O), 4.49 дд (1H, ²*J*_{HH} 8.8 Гц, ³*J*_{HH} 8.8 Гц, CH₂O), 7.15-7.19 м (2Н, аром.), 7.32-7.40 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 46.7 (CH), 47.3 (CH), 60.4 (<u>CH</u>₂OH), 68.7 (<u>CH</u>₂O), 129.3 (2CH, аром.), 129.9 (2CH, аром.), 133.9 (С, аром.), 134.4 (С, аром.), 176.9 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₁H₁₁ClO₃, %: C 58.29, H 4.89. Найдено, %: C 58.25, H 4.92.

Cl.

HO~ v

(3R,4S)-4-(Гидроксиметил)-3-изобутилдигидрофуран-2(3H)-он (37с).

Выход 0.06 г (21%), dr 1/-. Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} = -36.8$ (c 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3600 (ср.), 2956 (сл.), 2914 (сл.), 2872 (сл.), 1747 (о.с.), 1467 HO (ср.), 1386 (сл.), 1369 (ср.), 1340 (ср.), 1172 (о.с.), 1118 (ср.), 1068 (ср.), 1016 (о.с.), 966 (ср.), 923 (сл.), 894 (сл.), 707 (сл.), 669 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.89-0.93 м (6H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.35-1.43 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.60-1.67 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.75-1.86 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.37-2.48 м (1H, CH*i*-Bu, 1H, CHCH₂OH), 2.48-2.60 уш. с (1H, OH), 3.63 дд (1H, ²J_{HH} 10.8 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц, CH₂OH), 4.49 дд (1H, ²J_{HH} 10.8 Гц, ³J_{HH} 4.8 Гц, CH₂OH), 4.12 дд (1H, ²J_{HH} 9.6 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц, CH₂O), 4.36 дд (1H, ²J_{HH} 9.6 Гц, ³J_{HH} 7.3 Гц, CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 22.0 (CH₂CH(CH₃)₂), 22.8 (CH₂CH(CH₃)₂), 25.8 (CH₂CH(CH₃)₂), 39.4 (CH₂CH(CH₃)₂), 39.5 (CH*i*-Bu), 43.7 (CHCH₂OH), 62.5 (CH₂OH), 69.1 (CH₂O), 180.3 (C=O). Вычислено для C₉H₁₆O₃, %: C 62.77, H 9.36. Найдено, %: C 62.73, H 9.32.

HO

(3*R*,4*R*)-4-(Гидроксиметил)-3-фенилдигидрофуран-2(3*H*)-он (37d). Выход 0.20 г (62%), *dr* I-диастереомер : II-диастереомер 6:1. Бесцветное масло. [α]_D²⁰ = -14.5 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3600 (ср.), 2912 (сл.), 2881 (сл.), 1747 (о.с.), 1604 (сл.), 1496 (ср.), 1481 (ср.), 1454 (ср.), 1384 (ср.), 1334

(ср.), 1261 (ср.), 1157 (о.с.), 1095 (с.), 1068 (с.), 1010 (о.с.), 964 (ср.), 918 (ср.), 848 (сл.), 752 (с.), 698 (о.с.), 632 (ср.), 555 (ср.), 497 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 2.49-2.70 уш. с (1Н, ОН, I- и II- диастереомер), 2.71-2.79 м (1Н, 4-Н, I-диастереомер), 2.82-2.91 м (1Н, 4-Н, IIдиастереомер), 3.22 дд (1H, ²*J*_{HH} 10.8 Гц, ³*J*_{HH} 7.6 Гц, CH₂OH, II-диастереомер), 3.29 дд (1H, ²*J*_{HH} 11.2 Гц, ³*J*_{HH} 5.2 Гц, CH₂OH, II-диастереомер), 3.57 дд (1H, ²*J*_{HH} 11.2 Гц, ³*J*_{HH} 5.6 Гц, CH₂OH, Iдиастереомер), 3.65 дд (1H, ²*J*_{HH} 10.8 Гц, ³*J*_{HH} 5.2 Гц, CH₂OH, I-диастереомер), 3.67 д (1H, ³*J*_{HH} 10.0 Гц, СНРh, I-диастереомер), 3.99 д (1H, ³J_{HH} 8.8 Гц, СНРh, II-диастереомер), 4.20 дд (1H, ²*J*_{HH} 8.8 Гц, ³*J*_{HH} 8.8 Гц, CH₂O, I-диастереомер), 4.34 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 3.6 Гц, CH₂O, IIдиастереомер), 4.41 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 6.4 Гц, CH₂O, II-диастереомер), 4.45 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, CH₂O, I-диастереомер), 7.16-7.36 м (5H, аром., I- и II-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.6 (CHCH₂OH, II-диастереомер), 46.8 (CHCH₂OH, I-диастереомер), 48.0 (СНРh, I- и II-диастереомер), 60.5 (СН2OH, I-диастереомер), 60.8 (СН2OH, IIдиастереомер), 69.1 (CH₂O, I-диастереомер), 69.5 (CH₂O, II-диастереомер), 127.9 (CH, аром., Iдиастереомер), 128.5 (2СН, аром., І-диастереомер), 128.9 (2СН, аром., ІІ-диастереомер), 129.1 (2СН, аром., І-диастереомер), 129.2 (2СН, аром., ІІ-диастереомер), 132.9 (С, аром., ІІдиастереомер), 136.0 (С, аром., І-диастереомер), 177.7 (С=О, ІІ-диастереомер), 178.1 (С=О, Ідиастереомер). Вычислено для C₁₁H₁₂O₃, %: C 68.74, H 6.29. Найдено, %: C 68.77, H 6.33.

[(3*S*,4*R*)-5-оксо-4-фенилтетрагидрофуран-3-ил]метил-4-метилбензол сульфонат (38). К раствору 0.270 г (1.40 ммоль) (3*R*,4*R*)-4-(гидроксиметил)-3фенилдигидрофуран-2(3*H*)-она (37d) в 7 мл CH₂Cl₂ добавляли 0.157 г (1.55 ммоль) Et₃N. Затем по каплям добавляли 0.320 г (1.68 ммоль) TsCl при 0°C.



Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакционную массу выливали в 10 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Контроль за протеканием реакции осуществляли методом ТСХ. Продукт выделяли флэш-хромотографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат 3/1) с последующей кристаллизацией из MeOH. Выход 0.18 г (37%). dr 1/-, >99% ее. Бесцветные кристаллы; т. пл. 115-116 °С (МеОН). [α]_D²⁰= -55.3 (с 1.0, СНСl₃). Спектр ИК, см-1: 3012 (сл.), 2974 (сл.), 2916 (сл.), 1774 (о.с.), 1597 (сл.), 1496 (сл.), 1465 (сл.), 1450 (сл.), 1392 (сл.), 1357 (о.с.), 1330 (с.), 1307 (сл.), 1261 (сл.), 1234 (сл.), 1211 (сл.), 1172 (о.с.), 1149 (с.), 1095 (c.), 1041 (c.), 1022 (o.c.), 952 (o.c.), 918 (c.), 902 (o.c.), 852 (o.c.), 810 (o.c.), 790 (c.), 740 (o.c.), 698 (ср.), 659 (o.c.), 594 (o.c.), 551 (o.c.), 536 (o.c.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 2.45 с (3H, Me), 2.89-2.95 м (1H, CHCH₂OTs), 3.57 д (1H, ³*J*_{HH} 10.4 Гц, CHPh), 4.04-4.16 м (2H, CH₂OTs, 1H, CH₂O), 4.46 дд (1H, ²*J*_{HH} 9.2 Гц, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, CH₂O), 7.04-7.07 м (2H, аром.), 7.25-7.36 м (5H, аром.), 7.75 д (2H, ³J_{нн} 8.4 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 21.8 (Ме), 44.4 (CH), 47.8 (CH), 67.2 (CH₂), 67.6 (CH₂), 128.0 (2CH, аром.), 128.2 (CH, аром.), 128.4 (2CH, аром.), 129.2 (2СН, аром.), 130.2 (2СН, аром.), 132.3 (С, аром.), 134.7 (С, аром.), 145.6 (С, аром.), 175.7 (С=О). Вычислено для C₁₈H₁₈O₅S, %: С 62.41, Н 5.24. Найдено, %: С 62.45, Н 5.27. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3R; подвижная фаза: H₂O/CH₃CN; градиент: 0-15 мин 40% CH₃CN, 15-25 мин 40-60% CH₃CN, 25-35 мин 100% CH₃CN; 0.2 мл/мин; $\lambda = 210$ нм): *t*_r = 21.1 мин (3*R*,4*S*)-изомер, 23.4 мин (3*S*,4*R*)-изомер. РСА: $C_{18}H_{18}O_5S$, M = 346.39, моноклинные, пространственная группа симметрии P2₁, a = 7.8350(6) Å, b = 10.6660(8) Å, c = 10.3576(8) Å; $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 111.811(3)^{\circ}$, $\gamma =$ 90°; V = 803.60(11) Å³; z = 2; d_{выч} =1.436 г/см³; F(000) = 366; О диапазон 2.80-37.47°; µ = 0.227 MM^{-1} ; полное число откликов/уникальные отклики = 39268; T = 100 K; R₁ = 0.0517 wR2 = 0.1432; параметр Флэка $\chi = 0.16$ (3). Кристаллографические данные для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2118507.

(1*R*,5*S*)-1-фенил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-он (39). К раствору 0.09 г (0.26 ммоль) [(3*S*,4*R*)-5-оксо-4-фенилтетрагидрофуран-3-ил]метил 4метилбензолсульфоната (38) в 4.0 мл CH₂Cl₂ добавляли 0.05 г (0.33 ммоль) DBU и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл).

Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (1 мл). Органическую фазу

сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Продукт выделяли флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат 5/1). Выход 0.05 г (95%), >99% *ее*. Бесцветное масло. [α]_D²⁰ = +78.5 (*c* 1.0, MeOH) (лит. [α]_D²⁰ = +78.0 (*c* 1.0, MeOH) [382]). Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (сл.), 3032 (сл.), 2970 (сл.), 2908 (сл.), 1759 (о.с.), 1604 (сл.), 1500 (сл.), 1446 (сл.), 1365 (сл.), 1300 (сл.), 1253 (сл.), 1207 (сл.), 1130 (ср.), 1111 (с.), 1080 (с.), 1037 (с.), 983 (о.с.), 921 (сл.), 856 (сл.), 825 (сл.), 756 (с.), 698 (о.с.), 609 (с.), 555 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.35 дд (1H, ²J_{HH} 4.4 Гц, ³J_{HH} 4.4 Гц, CH₂O), 4.44 дд (1H, ²J_{HH} 9.2 Гц, ³J_{HH} 4.4 Гц, <u>CH</u>₂O), 7.25-7.43 м (5H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 20.2 (CH₂), 25.2 (CH), 31.8 (<u>CPh</u>), 68.2 (<u>CH</u>₂O), 127.8 (CH, аром.), 128.4 (2CH, аром.), 128.7 (2CH, аром.), 134.2 (С, аром.), 176.2 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₁H₁₀O₂, %: С 75.84, H 5.79. Найдено, %: С 75.80, H 5.75. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3; *н*-гексан/2-пропанол = 93/7; 1.2 мл/мин; λ = 235 нм): *t*_r = 9.5 мин (1*R*,55)-изомер, 10.6 мин (1*S*,5*R*)-изомер.

4-Ацетил-5-гидрокси-5-метил-3-фенилфуран-2(5*H***)-он (41). Раствор 0.50 г (2.0 ммоль) γ-кетонитросоединения 17**, 0.42 г (6.0 ммоль) NaNO₂ и 1.20 г (1.15 мл, 20.0 ммоль) уксусной кислоты в 5 мл ДМСО перемешивали при 35 °C в течение 24 ч. После завершения реакции смесь обрабатывали 5 мл водным раствором HCl (1M) и полученную смесь



экстрагировали Et₂O (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Полученный продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат 5/1). Выход 0.38 г (82%). Жёлтое масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3600-2800 (с.), 2983 (сл.), 2933 (сл.), 1683 (о.с.), 1490 (ср.), 1444 (ср.), 1417 (ср.), 1371 (с.), 1355 (ср.), 1259 (ср.), 1141 (с.), 947 (с.), 844 (ср.), 796 (с.), 750 (с.), 698 (о.с.), 632 (с.), 619 (с.), 590 (с.), 534 (с.), 501 (с.), 487 (ср.), 466 (ср.), 462 (ср.), 455 (ср.), 441 (ср.), 430 (ср.), 426 (ср.), 416 (ср.), 410 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.74 с (3H, C(OH)<u>Me</u>), 2.09 с (3H, C(O)<u>Me</u>), 4.21-4.38 уш. с (1H, OH), 7.36-7.49 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 25.5 (Me), 30.8 (Me), 86.1 (<u>C</u>OH), 128.7 (2CH, Ph), 129.4 (2CH, Ph), 129.5 (C, Ph), 130.0 (CH, Ph), 138.3 (=<u>C</u>Ph), 150.8 (=<u>C</u>Ac), 169.6 (<u>C</u>=O), 199.9 (C=O, Ac). Вычислено для C₁₃H₁₂O₄, %: C 67.23, H 5.21. Найдено, %: C 67.28, H 5.25.

3.5 Асимметрический синтез пирролидин-3-илфосфоновых кислот и тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе хиральных у-нитрокетофосфонатов

3.5.1 Асимметрическое присоединение по Михаэлю *β*-кетофосфонатов к нитроолефинам

Общая методика проведения реакции Михаэля β-кетофосфонатов с нитроолефинами в присутствии комплекса Ni(II). К раствору 8.10 ммоль β-кетофосфоната и 8.90 ммоль нитроолефина в 10 мл толуола добавляли 0.162 ммоль комплекса никеля(II) (*R*,*R*)-8. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч, затем упаривали в вакууме. Протекание реакции контролировали методом TCX (элюент: CHCl₃/MeOH 96/4). Диастереомерный состав продуктов реакции определяли методом ЯМР ¹Н. Отнесение сигналов диастереомеров осуществлялось путем сравнения спектров ЯМР ¹Н диастереомерно обогащенных продуктов и смеси диастереомеров, полученной в результате их эпимеризации. Продукты реакции очищали перекристаллизацией (из MeOH для (2S,3S)-**54'a**, (2R,3S)-**54b**, (2R,3R)-**54'd**, (2S,3S)-**54'e** и (2S,3R)-**54f**; из EtOH (2R,3S)-**54d**; из бензола (2R,3S)-**54a**; из толуола (2R,3S)-**54c**). Энантиомерный состав продуктов реакции определяли методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой. Для этого аналогично данной методике были получены соответствующие антиподы аддуктов Михаэля при использовании в качестве катализатора (S,S)-**8**.

Диметил[(2*R*,3*S*)-1-(адамантан-1-ил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2-ил]фосфонат (54а). Выход 0.18 г (5%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 91-93°С (С₆H₆); $[\alpha]_D^{20} = +12.2$ (*c* 1.0, CHCl₃) {лит. т. пл. 88-90°С, $[\alpha]_D^{20} = +10.48$ (*c* 2.5, CHCl₃) [40]}. *dr* 30/1. Спектр ИК, см⁻¹: 3032 (сл),



2904 (с.), 2852 (ср.), 1687 (с.), 1544 (о.с.), 1496 (ср.), 1452 (с.), 1381 (с.), 1342 (ср.), 1325 (ср.), 1249 (о.с.), 1211 (с.), 1145 (ср.), 1056 (о.с.), 1016 (о.с.), 935 (ср.), 916 (ср.), 871 (с.), 844 (с.), 829 (с.), 812 (с.), 775 (о.с.), 744 (с.), 698 (с.), 559 (с.), 532 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.53-1.65 м (12H, Ad), 1.93 уш. с (3H, Ad), 3.62 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO), 3.66 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO), 4.15 дд (1H, ²J_{HP} 28.4 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц, H-2), 4.17-4.24 м (1H, H-3), 5.05 д (2H, ²J_{HH} 7.2 Гц, H-4), 7.18-7.32 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м. д.: 27.8 с (3CH, Ad), 36.2 с (3CH₂, Ad), 37.9 с (3CH₂, Ad), 43.0 д (С, ³J_{CP} 3.8 Гц, Ad), 47.9 с (С-3), 49.6 д (С-2, ¹J_{CP} 126.5 Гц), 53.0 д (MeO, ²J_{CP} 7.6 Гц), 54.0 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 78.0 с (С-4), 128.0 с (2CH, Ph), 128.4 с (CH, Ph), 129.0 с (2CH, Ph), 137.5 д (С, ³J_{CP} 10.5 Гц, Ph), 211.1 д (С-1, ²J_{CP} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 22.78. APPI-HRMS (m/z): вычислено для С₂₂H₃₀NO₆P·H⁺: [M+H]⁺ 436.1884; найдено: 436.1892.

Диметил[(2*S*,3*S*)-1-(адамантан-1-ил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2-ил]фосфонат (54'а). Выход 0.74 г (21%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 179-180°С (MeOH); [α]²⁰_D = -18.6 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 25/1, *ee* >99%. Спектр ИК, см⁻¹: 3032 (сл), 2916 (ср.), 2854 (ср.), 1689 (с.), 1546 (о.с.), 1379



(ср.), 1344 (сл.), 1307 (сл.), 1232 (с.), 1176 (с.), 1141 (сл.), 1016 (о.с.), 999 (с.), 979 (ср.), 867 (ср.), 821 (с.), 812 (с.), 775 (о.с.), 759 (с.), 744 (с.), 702 (о.с.), 590 (с.), 555 (с.), 412 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.37-1.66 м (12H, Ad), 1.84 уш. с (3H, Ad), 3.79 д (3H, ³*J*_{HP} 11.9 Гц, MeO), 3.82 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO), 4.02 дд (1H, ²*J*_{HP} 18.4 Гц, ³*J*_{HH} 10.8 Гц, H-2), 4.13-4.19 м (1H, H-3), 4.85 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 11.6 Гц, H-4), 5.16 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 4.4 Гц, H-4), 7.16-7.32 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м. д.: 27.8 с (3CH, Ad), 36.2 с (3CH₂, Ad), 37.8 с (3CH₂, Ad),

43.7 д (С, ³ $_{J_{CP}}$ 4.7 Гц, Ad), 47.4 с (С-3), 49.5 д (С-2, ¹ $_{J_{CP}}$ 124.5 Гц), 53.4 д (МеО, ² $_{J_{CP}}$ 6.7 Гц), 54.0 д (МеО, ² $_{J_{CP}}$ 6.7 Гц), 78.0 с (С-4), 128.4 с (СН, Рh), 128.7 с (2СН, Рh), 128.9 с (2СН, Рh), 137.3 д (С, ³ $_{J_{CP}}$ 15.3 Гц, Рh), 209.7 д (С-1, ² $_{J_{CP}}$ 5.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (СDСl₃) δ , м.д.: 23.39. АРРІ-НRMS (m/z): вычислено для С₂₂Н₃₀NO₆P·H⁺: [M+H]⁺ 436.1883; найдено: 436.1892. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3; *н*-гексан/*i*-PrOH = 90/10; 1.2 мл/мин; λ = 210 нм): t_{r} = 7.8 мин (2*S*,3*S*)изомер, 8.7 мин (2*R*,3*R*)-изомер.

Диметил[(2R,3S)-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбутан-2-ил]

фосфонат (54b). Выход 1.37 г (45%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 160-162°С (MeOH); [α]²⁰_D = -40.0 (*c* 2.5, CHCl₃) {лит. т. пл. 162-166°С (MeOH). [α]²⁰_D = -38.4 (*c* 5.0, CHCl₃) [41]}. *dr* 37/1, *ee* > 99%. Спектр ИК, см⁻¹: 3063

(сл.), 2949 (сл.), 2853 (сл.), 1674 (с.), 1597 (сл.), 1545 (с.), 1449 (сл.), 1383 (сл.), 1250 (с.), 1045 (с.), 968 (ср.), 858 (сл.), 849 (сл.), 783 (сл.), 706 (сл.), 519 (сл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.52 д (3H, ³*J*_{HP} 10.0 Гц, MeO), 3.55 д (3H, ³*J*_{HP} 10.4 Гц, MeO), 4.30-4.42 м (1H, H-3), 4.63 дд (1H, ²*J*_{HP} 23.6 Гц, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, H-2), 5.01-5.14 м (2H, H-4), 7.18-7.27 м (5H, Ph), 7.38-7.42 м (2H, Ph), 7.53-7.56 м (1H, Ph), 7.77-7.79 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 43.0 д (C-3, ²*J*_{CP} 2.9 Гц), 50.3 д (C-2, ¹*J*_{CP} 128.5 Гц), 53.5 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.6 Гц), 53.7 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.6 Гц), 77.4 д (C-4, ³*J*_{CP} 9.6 Гц), 127.9 с (2CH, Ph), 128.4 с (CH, Ph), 128.7 с (2CH, Ph), 128.9 с (2CH, Ph), 129.1 с (2CH, Ph), 134.1 с (CH, Ph), 137.2 с (C, Ph), 137.4 д (C, ³*J*_{CP} 9.5 Гц, Ph), 195.5 д (C=O, ²*J*_{CP} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃) δ , м.д.: 22.48. Для (2*S*,3*S*)-изомера δ_P 22.67 м.д. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₈H₂₀NO₆P·H⁺: [M+H]⁺ 378.1101; найдено: 378.1101. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3; *н*-гексан*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): *t*_r = 9.7 мин (2*R*,3*S*)-изомер, 22.3 мин (2*S*,3*R*)-изомер.

Диметил[(2*R*,3*S*)-1-(4-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-3фенилбутан-2-ил]фосфонат (54с). Выход 1.51 г (46%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 136-138°С (толуол). [α]²⁰_D = -75.8 (с 1.0, CHCl₃). *dr*

1/-, *ee* > 98%. Спектр ИК, см⁻¹: 3063 (сл.), 3008 (сл.), 2955 (сл.), 2843



Ph

(сл.), 1667 (о.с.), 1597 (о.с.), 1551 (о.с.), 1516 (ср.), 1458 (ср.), 1435 (ср.), 1381 (ср.), 1334 (ср.), 1311 (ср.), 1269 (о.с.), 1242 (о.с.), 1172 (о.с.), 1061 (о.с.), 1018 (о.с.), 972 (ср.), 837 (ср.), 818 (ср.), 702 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.55 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO), 3.58 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO), 3.84 с (3H, MeO), 4.31-4.39 м (1H, H-3), 4.56 дд (1H, ²J_{HP} 23.2 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц, H-2), 5.04 дд (1H, ²J_{HH} 13.6 Гц, ³J_{HH} 10.0 Гц, H-4), 5.13 дд (1H, ²J_{HH} 13.6 Гц, ³J_{HH} 3.6 Гц, H-4), 6.87 д (2H, ³J_{HH} 9.0 Гц, аром.), 7.19-7.29 м (5H, аром.), 7.79 д (2H, ³J_{HH} 9.0 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.9 д (C-3, ²J_{CP} 3.8 Гц), 49.9 д (C-2, ¹J_{CP} 129.4 Гц), 53.4 д (MeO, ²J_{CP} 5.7 Гц), 53.7 д (MeO, ²J_{CP} 5.7 Гц), 55.7 с (MeO), 77.3 с (C-4), 114.1 с (2CH, аром.), 127.9 с (2CH, аром.), 128.3 с (CH, аром.), 129.1 с (2CH, аром.), 130.2 (С, ³J_{CP} 1.9 Гц, аром.), 131.3 с (2CH, аром.), 137.6 д (С, ³J_{CP} 10.5 Гц, аром.), 164.4 с (С, аром.), 193.5 д (C-1, ²J_{CP} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 22.96. Для (2*S*,3*S*)-изомера δ_P 23.19 м.д. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P·H⁺: [M+H]⁺ 408.1207; найдено: 408.1212. ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-3R; подвижная фаза: H₂O/CH₃CN; градиент: 0-50 мин 30-100% CH₃CN; 0.2 мл/мин; λ = 230 нм): *t*_r = 13.3 мин (2*R*,3*S*)-изомер, 16.3 мин (2*S*,3*R*)-изомер.

Диметил[(2R,3S)-1-(3-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-3-MeO, OMe фенилбутан-2-ил] фосфонат (54d). Выход 1.48 г (45%). MeO Бесцветные кристаллы; т. пл. 120-121°С (ЕtOH). $[\alpha]_D^{20} = -54.6$ (*c* 1.0, CHCl₃). dr 14/1, ee > 99%. Спектр ИК, см⁻¹: 3047 (сл.), 3022 (сл.), 2961 (сл.), 2860 (сл.), 1670 (с.), 1597 (с.), 1548 (о.с.), 1489 (ср.), 1454 (ср.), 1429 (ср.), 1381 (ср.), 1269 (c.), 1234 (c.), 1217 (c.), 1056 (s), 1029 (o.c.), 1008 (o.c.), 979 (cp.), 878 (cp.), 851 (cp.), 826 (ср.), 795 (о.с.), 758 (с.), 698 (о.с.), 679 (с.), 638 (ср.), 553 (ср.), 513 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 3.54 д (3H, ³*J*_{HP} 8.8 Гц, MeO), 3.57 д (3H, ³*J*_{HP} 9.2 Гц, MeO), 3.79 с (3H, MeO), 4.32-4.40 м (1H, H-3), 4.58 дд (1H, ²*J*_{HP} 23.2 Гц, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, H-2), 5.03 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.6 Гц, ³*J*_{HH} 10.0 Гц, H-4), 5.12 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 3.6 Гц, H-4), 7.07-7.11 м (1H, аром.), 7.20-7.32 м (8H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.0 д (С-3, ²*J*_{CP} 2.8 Гц), 50.6 д (С-2, ¹*J*_{CP} 128.5 Гц), 53.4 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.6 Гц), 53.7 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.2 Гц), 55.5 с (MeO), 77.3 с (С-4), 112.8 с (СН, аром.), 120.6 с (СН, аром.), 121.4 с (СН, аром.), 127.9 с (2СН, аром.), 128.4 с (СН, аром.), 129.1 с (2СН, аром.), 129.8 с (СН, аром.), 137.4 д (С, ³*J*_{CP} 10.6 Гц, аром.), 138.6 с (С, аром.), 159.9 с (С, аром.), 195.3 д (С-1, ²*J*_{СР} 4.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *б*, м.д.: 22.47. Для (2*S*,3*S*)-изомера *б*_Р 22.63 м.д. АРРІ-HRMS (m/z) [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P·H⁺ 408.1207; найдено: 408.1213. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3: *н*-гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.2 мл/мин: λ 210 нм): $t_r = 11.7$ мин (2*R*.3*S*)-изомер, 22.3 мин (2*S*,3*R*)-изомер.

Диметил[(2*R*,3*R*)-1-(3-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-3фенилбутан-2-ил] фосфонат [(2*R*,3*R*)-54'd]. Выход 1.19 г (36%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 124-125°С (MeOH). [α]²⁰_D = +51.3 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 8/1, *ee* > 99%. Спектр ИК, см⁻¹: 3047 (сл.), 2960 (сл.), 1670



(o.c.), 1597 (o.c.), 1548 (o.c.), 1489 (c.), 1454 (c.), 1429 (c.), 1381 (c.), 1269 (c.), 1234 (o.c.), 1217 (o.c.), 1029 (o.c.), 1008 (o.c.), 875 (c.), 850 (c.), 825 (c.), 794 (o.c.), 758 (o.c.), 698 (o.c.), 677 (c.). Cnekter MMP ¹H (CDCl₃) δ , M.d.: 3.72 μ (3H, ³*J*_{HP} 11.2 Γ µ, MeO), 3.76 c (3H, MeO), 3.82 μ (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Γ µ, MeO), 4.36-4.44 M (1H, H-3), 4.64 μ д (1H, ²*J*_{HP} 20.4 Γ µ, ³*J*_{HH} 11.6 Γ µ, H-2), 4.92 μ д (1H, ²*J*_{HH} 12.8 Γ µ, ³*J*_{HH} 10.4 Γ µ, H-4), 5.24 μ ζ (1H, ²*J*_{HH} 13.2 Γ µ, ³*J*_{HH} 4.0 Γ µ, H-4), 6.99-7.31 M (9H, apom.). Cnekter MMP ¹³C (CDCl₃) δ , M.d.: 43.3 μ (C-3, ²*J*_{CP} 3.9 Γ µ), 49.6 μ (C-2, ¹*J*_{CP} 125.5 Γ µ), 53.8 μ (MeO, ²*J*_{CP} 7.6 Γ µ), 54.0 μ (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Γ µ), 55.5 c (MeO), 78.8 c (C-4), 112.6 c (CH, apom.), 120.2 c (CH, apom.), 120.9 c (CH, apom.), 128.0 c (2CH, apom.), 128.2 c (CH, apom.), 159.8 c (C, apom.), 129.0 c (2CH, apom.), 129.6 c (CH, apom.), 136.9 μ (C, ³*J*_{CP} 15.3 Γ µ, apom.), 138.6 c (C, apom.), 159.8 c (C, apom.),

194.0 д (C-1, ²*J*_{CP} 5.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *δ*, м.д.: 22.63. APPI-HRMS (m/z) [M+H]⁺ вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P·H⁺ 408.1207; найдено: 408.1212. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3; *н*-гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): *t*_r = 9.3 мин (2*S*,3*S*)-изомер, 12.8 мин (2*R*,3*R*)-изомер.

Диметил[(2*S*,3*S*)-1-(2-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2-ил] фосфонат (54'е). Выход 1.65 г (50%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 138-139°С (МеОН). [α]_D²⁰ = -88.7 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-, *ee* 98%. Спектр ИК, см⁻¹: 3050 (сл.), 2959 (сл.), 2851 (сл.), 1672 (о.с.),

1593 (ср.), 1541 (о.с.), 1487 (ср.), 1456 (ср.), 1442 (ср.), 1385 (ср.), 1321 (ср.), 1298 (ср.), 1240 (о.с.), 1159 (ср.), 1051 (с.), 1024 (о.с.), 995 (с.), 873 (сл.), 854 (сл.), 842 (ср.), 813 (ср.), 790 (ср.), 761 (о.с.), 700 (с.), 657 (сл.), 626 (ср.), 617 (сл.), 596 (ср.), 547 (ср.), 528 (ср.), 489 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м. д.: 3.65 д (3H, ³J_{HP} 11.0 Гц, MeO), 3.79 д (3H, ³J_{HP} 11.0 Гц, MeO), 3.92 с (3H, MeO), 4.32-4.41 м (1H, H-3), 4.93 дд (1H, ²J_{HP} 13.6 Гц, ³J_{HH} 10.8 Гц, H-2), 5.18 дд (1H, ²J_{HH} 13.6 Гц, ³J_{HH} 10.8 Гц, H-2), 5.18 дд (1H, ²J_{HH} 21.6 Гц, ³J_{HH} 10.8 Гц, H-4), 5.22 дд (1H, ²J_{HH} 13.6 Гц, ³J_{HH} 4.4 Гц, H-4), 6.83-6.90 м (2H, аром.), 7.08-7.25 м (5H, аром.), 7.33-7.42 (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.4 д (C-3, ²J_{CP} 3.8 Гц), 53.3 д (C-2, ¹J_{CP} 125.6 Гц), 53.4 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 53.6 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 55.8 с (MeO), 78.9 (C-4), 111.7 (CH, аром.), 120.9 (CH, аром.), 127.6 (С, аром.), 127.9 (CH, аром.), 128.3 (2CH, аром.), 134.5 (CH, аром.), 134.5 (CH, аром.), 137.4 д (C, ³J_{CP} 14.3 Гц, аром.), 158.2 (С, аром.), 194.9 д (C-1, ²J_{CP} 5.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.82. Для (2*R*,3*S*)-изомера δ_P 23.30 м.д. АРРІ-НКМЅ (m/z): вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P·H⁺: [M+H]⁺ 408.1207; найдено: 408.1214. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 85:15, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): t_r = 15.1 мин (2*S*,3*S*)-изомер, 17.5 мин (2*R*,3*R*)-изомер.

Диметил[(2*S*,3*R*)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил]фосфонат (54f). Выход 1.17 г (46%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 130-132°С (MeOH). [α]²⁰_D = +70.7 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 20/1, *ee* > 99%. Спектр ИК, см⁻¹: 3010 (сл.), 2958 (сл.), 2926 (сл.), 2854 (сл.), 1708 (с.), 1544 (о.с.), 1498 (сл.),



OMe

MeO I H

MeO

1456 (сл.), 1438 (сл.), 1381 (ср.), 1357 (ср.), 1323 (сл.), 1294 (сл.), 1269 (ср.), 1242 (о.с.), 1203 (ср.), 1180 (ср.), 1157 (ср.), 1028 (о.с.), 952 (сл.), 925 (сл.), 877 (с.), 825 (о.с.), 813 (о.с.), 761 (о.с.), 754 (ср.), 702 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.25 с (3H, Me), 3.56 д (3H, ³*J*_{HP} 3.9 Гц, MeO), 3.59 д (3H, ³*J*_{HP} 3.9 Гц, MeO), 3.79-3.83 м (1H, H-3), 4.04-4.12 м (1H, H-2), 4.88 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.5 Гц, ³*J*_{HH} 3.9 Гц, H-1), 5.02 дд (1H, ²*J*_{HH} 13.3 Гц, ³*J*_{HH} 9.6 Гц, H-1), 7.17-7.31 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 33.1 с (Me), 42.2 д (C-2, ²*J*_{CP} 2.9 Гц), 53.1 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.6 Гц), 53.9 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.6 Гц), 55.7 д (C-3, ¹*J*_{CP} 125.6 Гц), 77.1 д (C-1, ³*J*_{CP} 7.6 Гц), 127.8 с (2CH, Ph), 128.4 с (CH, Ph), 129.2 с (2CH, Ph), 137.4 д (C, ³*J*_{CP} 9.6 Гц, Ph), 203.4 (C-4, ²*J*_{CP} 3.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 21.95. Для (2*S*,3*S*)-изомера δ_P 22.37 м.д. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₃H₁₉NO₆P·H⁺ [M+H]⁺ 316.0945; найдено: 316.0944.

Диметил (2-метил-4-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)фосфонат (56).

Раствор 0.14 г (0.44 ммоль) γ-нитрокетофосфоната **54f** в 5 мл NH₃-EtOH (2M p-p) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции раствор упаривали под вакуумом и продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии (элюент: CHCl₃/NH₃-EtOH (2M p-p) 99/1).



Выход 0.08 г (68%). Красно-фиолетовое масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3500-2750 (с.), 1712 (сл.), 1672 (сл.), 1602 (сл.), 1560 (сл.), 1523 (сл.), 1492 (сл.), 1446 (ср.), 1388 (сл.), 1350 (сл.), 1332 (сл.), 1255 (ср.), 1220 (о.с.), 1174 (с.), 1022 (о.с.), 914 (ср.), 854 (ср.), 817 (с.), 786 (с.), 767 (с.), 754 (о.с.), 702 (о.с.), 650 (ср.), 634 (ср.), 615 (ср.), 578 (с.), 542 (с.), 493 (с.), 466 (с.), 424 (с.), 406 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.47 д (3H, ⁴J_{HP} 1.2 Гц, Me), 3.52 д (6H, ³J_{HP} 11.2 Гц, 2MeO), 6.61 дд (1H, ⁴J_{HP} 4.4 Гц, ³J_{HH} 2.4 Гц, H-5), 7.20-7.31 м (3H, Ph), 7.42-7.44 м (2H, Ph), 9.85-10.13 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.5 с (Me), 51.9 д (2MeO, ²J_{CP} 4.8 Гц), 100.5 д (C-3, ¹J_{CP} 215.7 Гц), 116.7 д (C-5, ³J_{CP} 15.3 Гц), 126.5 с (CH, Ph), 127.8 с (2CH, Ph), 128.6 д (C-4, ²J_{CP} 13.4 Гц), 129.0 с (2CH, Ph), 135.8 с (C, Ph), 139.2 д (C-2, ²J_{CP} 24.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃) δ , м.д.: 23.16. Вычислено для C₁₃H₁₆NO₃P, %: C 58.87, H 6.08, N 5.28. Найдено, %: C 58.90, H 6.11, N 5.33.

3.5.2 Разработка методов получения нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе хиральных *у*-нитрокетофосфонатов

Исследование реакции гидрирования фосфоната 54b в различных условиях. Раствор 1.0 г (2.7 ммоль) фосфоната 54b в 9 мл растворителя (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, TГФ, EtOAc) переносили в стальной автоклав объемом 100 мл в атмосфере аргона и добавляли 0.3 г Pd/C (10%). После трех циклов заполнения автоклава водородом до 10 бар был вытеснен оставшийся аргон. Затем, в реактор осуществляли подачу водорода до давления в 30 бар. Реакционную массу перемешивали магнитной мешалкой в течение 36 ч при комнатной температуре. После проводили сброс давления и разгерметизацию реактора. Реакционную смесь разбавляли в 30 мл хлороформа, фильтровали от катализатора и упаривали под вакуумом. Компоненты реакционной смеси разделяли с помощью флэш-хроматографии (элюент: CHCl₃/MeOH от 100/- до 95/5) и анализировали методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P.

Диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дифенилпирролидин-3-ил]фосфонат (63b). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.80-2.88 м (1H, H-3), 2.96 д (3H, ³*J*_{HP} 10.4 Гц, MeO), 3.03-3.11 м (1H, H-5), 3.27 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO), 3.72-3.85 м (1H, H-4, 1H, H-5), 4.70 дд (1H, ³*J*_{HP} 25.2 Гц, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, H-2), 7.22-7.52 м (10H,



2Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 47.8 с (C-4), 50.1 д (C-3, ¹*J*_{CP} 144.7 Гц), 51.8 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.6 Гц), 51.9 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 56.2 д (C-5, ³*J*_{CP} 8.6 Гц), 65.4 с (C-2), 127.0 с (CH, Ph), 127.5 с (CH, Ph), 127.6 с (2CH, Ph), 128.0 с (2CH, Ph), 128.1 с (2CH, Ph), 128.8 с (2CH, Ph), 139.4 д (C, ³*J*_{CP} 5.7 Гц, Ph), 142.6 д (C, ³*J*_{CP} 5.8 Гц, Ph). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃) δ, м.д.: 31.49.

Лиметил[(2R.3R.4S)-1-метил-2.4-лифенилпирролилин-3-ил] MeO, Ph фосфонат (64). Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (сл.), 3028 (сл.), 2947 (сл.), 2914 (сл.), 2850 (сл.), 2789 (сл.), 1494 (ср.), 1452 (ср.), 1253 (ср.), 1234 (с.), 1215 (с.), Ph 1182 (cp.), 1147 (cp.), 1066 (o.c.), 1051 (o.c.), 1020 (o.c.), 997 (c.), 914 (cp.), Me 842 (с.), 817 (с.), 777 (о.с.), 761 (с.), 754 (с.), 698 (о.с.), 690 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d⁶) δ, м.д.: 2.04 с (3H, Me-N), 2.45-2.48 м (1H, H-5, 1H, H-3), 2.76 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO), 3.03 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO), 3.38-3.43 м (1H, H-5), 3.53-3.65 м (1H, H-4), 3.77 дд (1H, ³*J*_{HP} 24.0 Гц, ³*J*_{HH} 10.0 Гц, H-2), 7.20-7.22 м (2H, Ph), 7.27-7.31 м (4H, Ph), 7.38-7.44 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d⁶) *б*, м.д.: 40.3 с (Me-N), 45.0 д (С-4, ²*J*_{CP} 1.9 Гц), 48.4 д (С-3, ¹*J*_{CP} 146.7 Гц), 51.6 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 51.8 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.6 Гц), 65.7 д (С-5, ³*J*_{CP} 9.6 Гц), 72.2 с (С-2), 127.2 с (СН, Ph), 127.7 c (CH, Ph), 127.9 c (2CH, Ph), 128.5 c (2CH, Ph), 128.8 c (2CH, Ph), 129.9 c (2CH, Ph), 139.5 д (С, ³*J*_{CP} 6.6 Гц, Ph), 142.6 д (С, ³*J*_{CP} 2.8 Гц, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (ДМСО-d⁶) δ , м.д.: 31.52. Вычислено для C₁₉H₂₄NO₃P, %: C 66.07, H 7.00, N 4.06. Найдено, %: C 66.15, H 7.06, N 4.08.

Метил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дифенилпирролидин-3-ил]фосфонат (65). Спектр ИК, см⁻¹: 3412 (сл.), 3062 (сл.), 2968 (сл.), 1602 (ср.), 1587 (ср.), 1496 (ср.), 1456 (с.), 1203 (о.с.), 1172 (о.с.), 1051 (о.с.), 756 (о.с.), 696 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (D₂O) δ, м.д.: 2.74 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO), 2.93-3.03 м (1H, H-3),

3.16-3.23 м (1H, H-4), 3.71-3.80 м (2H, H-5), 4.98 т (1H, ³*J*_{HP} 8.4 Гц, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, H-2), 6.96-7.16 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O) δ, м.д.: 44.4 с (С-4), 47.0 д (С-3, ¹*J*_{CP} 150.5 Гц), 51.7 с (С-5), 51.8 д (MeO, ²*J*_{CP} 14.4 Гц), 64.2 д (С-2, ²*J*_{CP} 13.5 Гц), 127.7 с (2CH, Ph), 128.1 с (2CH, Ph), 128.7 с (2CH, Ph), 128.9 с (2CH, Ph), 129.0 с (CH, Ph), 129.6 с (CH, Ph), 132.4 д (С, ³*J*_{CP} 3.8 Гц, Ph), 136.8 с (С, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (D₂O) δ, м.д.: 22.67. Вычислено для С₁₇H₂₀NO₃P, %: С 64.35, H 6.35, N 4.41. Найдено, %: С 64.41, H 6.32, N 4.49.

HO U

Ph

Ph

Общая методика синтеза 1-формилпирролидин-3-илфосфонатов (66b-d,f). Раствор 2.65 ммоль γ -нитрокетофосфоната 54b-d,f в 9 мл AcOH переносили в стальной автоклав объемом 100 мл в атмосфере аргона и добавляли 0.3 г Pd/C (10%). После трех циклов заполнения автоклава водородом до 10 бар был вытеснен оставшийся аргон. Затем, в реактор осуществляли подачу водорода до давления в 30 бар. Реакционную массу перемешивали магнитной мешалкой в течение 36 ч при комнатной температуре. После проводили сброс давления и разгерметизацию реактора. Реакционную смесь разбавляли в 30 мл хлороформа, фильтровали от катализатора и упаривали под вакуумом. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (3x10 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. К остатку добавляли 16 мл этилформиата и кипятили в течение 3 ч. Избыток этилформиата упаривали под вакуумом. Сначала продукт выделяли флэш-хроматографией (элюент: CHCl₃/MeOH от 100/- до 95/5),

желтое масло. Затем, продукт, содержавшийся в данной смеси, осаждали из циклогексана и перекристаллизовывали из CCl₄, получая бесцветное твердое вещество.

Ph

Диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дифенил-1-формилпирролидин-3-ил] фосфонат (66b). Выход 0.50 г (52%). Смесь ротамеров I : II 4.8 : 1.0. Бесцветные кристаллы; т. пл. 126-129°С (циклогексан). [α]_D²⁰ = +45.4 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3061 (сл.), 3032 (сл.), 2951 (сл.), 2920 (сл.), 2891 (сл.), 2852 (сл.), 1658 (о.с.), 1604 (ср.), 1494 (ср.), 1469 (ср.), 1454 (ср.), 1413

(cp.), 1388 (c.), 1247 (o.c.), 1184 (c.), 1041 (o.c.), 1020 (o.c.), 1006 (o.c.), 823 (o.c.), 781 (c.), 734 (о.с.), 696 (о.с.), 671 (с.), 569 (с.), 524 (с.), 426 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.90 д (3Н, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO, **I** ротамер), 2.91 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO, **II** ротамер), 3.02-3.10 м (1H, H-3, **I** ротамер, 1Н, Н-3, **II** ротамер), 3.13 д (3Н, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, MeO, **I** ротамер), 3.14 д (3Н, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, MeO, II ротамер), 3.67-3.79 м (1H, H-5, I ротамер, 1H, H-5, II ротамер), 3.80-3.90 м (1H, H-5, I ротамер), 3.95-4.03 м (1H, H-5, II ротамер), 4.24-4.29 м (1H, H-4, I ротамер), 4.32-4.37 м (1H, H-4, **II** ротамер), 5.40 дд (1H, ³*J*_{HP} 7.6 Гц, ³*J*_{HH} 2.0 Гц, H-2, **I** ротамер), 5.56 дд (1H, ³*J*_{HP} 8.0 Гц, ³*J*_{HH} 2.8 Гц, H-2, II ротамер), 7.24-7.40 м (10H, 2Ph, I ротамер, 10H, 2Ph, II ротамер), 8.16 с (1H, СНО, I ротамер), 8.31 с (1H, CHO, II ротамер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.8 д (С-4, ²J_{CP}) 1.9 Гц, I ротамер), 43.5 д (С-4, ²*J*_{CP} 1.9 Гц, II ротамер), 48.6 д (С-3, ¹*J*_{CP} 155.3 Гц, II ротамер), 49.4 д (С-3, ¹*J*_{CP} 154.3 Гц, **I** ротамер), 51.6 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **I** ротамер, MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 52.2 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **I** ротамер, MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 52.4 д (C-5, ³*J*_{CP} 14.4 Гц, I ротамер), 54.3 д (С-5, ³*J*_{CP} 14.4 Гц, II ротамер), 60.8 д (С-2, ²*J*_{CP} 4.7 Гц, II ротамер), 62.8 д (C-2, ²*J*_{CP} 5.7 Гн. I ротамер), 127.6 с (СН. Рh. II ротамер), 127.8 с (2СН. Ph. I ротамер), 127.9 с (2СН, Ph, I ротамер), 128.0 с (СН, Ph, II ротамер), 128.1 с (2СН, Ph, II ротамер), 128.2 с (2СН, Ph, II ротамер), 128.4 с (2CH, Ph, I ротамер), 128.5 с (2CH, Ph, I ротамер), 128.7 с (2CH, Ph, II ротамер), 128.8 с (2СН, Ph, I ротамер), 128.9 с (2СН, Ph, II ротамер), 138.3 д (С, ³J_{CP} 2.8 Гц, Ph, I ротамер), 139.7 д (С, ³*J*_{CP} 2.8 Гц, Рh, **II** ротамер), 160.3 с (СНО, **II** ротамер), 161.6 с (СНО, **I** ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *δ*, м.д.: 25.44 (I ротамер), 26.03 (II ротамер). APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₉H₂₂NO₄P·H⁺ [M+H]⁺ 360.1359; найдено: 360.1361. PCA: C₁₉H₂₂NO₄P, M = 359.34, моноклинные, пространственная группа P2₁, a = 9.1358(13) Å, b = 10.4978(19) Å, c = 13.5078(17) Å; $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$, $\beta = 96.830(10)$; V = 1286.3(3) Å³; z = 2; d_{BMY} = 0.928 г/см³; F(000) = 380; $\mu = 1.087$ мм⁻¹; полное число откликов/уникальные отклики = 5235/3276; [Rint = 0.0473]; T = 295(2) К, Θ диапазон 4.875-74.995°; окончательные индексы [I > 2 σ (I)] R₁ = 0.1174, ω R₂ = 0.2912; R индексы (все данные) $R_1 = 0.1461$, $\omega R_2 = 0.3231$; параметр Флэка $\chi = 0.10(8)$. Кристаллографические данные для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером ССDС 1919294.

Диметил[(2R,3R,4S)-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1-

формилпирролидин-3-ил]фосфонат (66с). Выход 0.52 г (50%). Смесь ротамеров I : II 4.8 : 1.0. Бесцветные кристаллы; т. пл. 120-122°С (ССІ₄). [α]²⁰_D = +47.5 (*c* 1.0, СНСІ₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3066 (сл.), 3001 (сл.), 2949 (сл.), 2843 (сл.), 1654 (о.с.), 1612 (ср.), 1512 (с.), 1382 MeO



(c.), 1244 (o.c.), 1176 (c.), 1043 (o.c.), 1022 (o.c.), 821 (c.), 781 (c.), 756 (o.c.), 702 (c.), 661 (cp.), 569 (с.), 532 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 2.94 д (3Н, ³J_{HP} 10.8 Гц, MeO, I ротамер), 2.96 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO, **II** ротамер), 2.99-3.08 м (1H, H-3, **I** ротамер, 1H, H-3, **II** ротамер), 3.15 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO, I ротамер), 3.17 д (3H, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, MeO, II ротамер), 3.63-3.69 м (1H, H-5, I ротамер, 1H, H-5, II ротамер), 3.77 с (3H, MeO, II ротамер), 3.79 с (3H, MeO, I ротамер), 3.82-3.87 м (1H, H-5, I ротамер, 1H, H-5, II ротамер), 4.22-4.27 м (1H, H-4, I ротамер), 4.29-4.34 м (1H, H-4, II ротамер), 5.34 дд (1H, ³*J*_{HP} 7.8 Гц, ³*J*_{HH} 1.8 Гц, H-2, I ротамер), 5.52 дд (1H, ³*J*_{HP} 8.0 Гц, ³*J*_{HH} 2.5 Гц, H-2, **II** ротамер), 6.87 д (2H, ³*J*_{HH} 8.7 Гц, аром., **II** ротамер), 6.89 д (2H, ³*J*_{HH} 8.7 Гц, аром., I ротамер), 7.24-7.36 м (7Н, аром., I ротамер, 7Н, аром., II ротамер), 8.14 (1Н, СНО, I ротамер), 8.28 (1H, CHO, II ротамер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 42.8 с (С- 4, I ротамер), 43.6 с (С-4, II ротамер), 48.7 д (С-3, ¹*J*_{CP} 155.3 Гц, II ротамер), 49.4 (С-3, ¹*J*_{CP} 155.3 Гц, I ротамер), 51.5 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **I** ротамер, MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 52.2 д (C-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц, I ротамер), 52.3 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, I ротамер, MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, II ротамер), 54.2 д (C-5, ³*J*_{CP} 13.4 Гц, **II** ротамер), 55.3 с (MeO, **II** ротамер), 55.4 с (MeO, **I** ротамер), 60.3 (С-2, ²*J*_{CP} 4.8 Гц, **II** ротамер), 62.3 д (С-2, ²*J*_{CP} 4.8 Гц, **I** ротамер), 113.6 с (2СН, аром., **II** ротамер), 113.8 с (2СН, аром., I ротамер), 127.7 с (СН, аром., I ротамер, СН, аром., II ротамер), 127.8 с (2СН, аром., II ротамер), 127.9 с (2CH, аром., I ротамер), 128.8 с (2CH, аром., I ротамер), 128.9 с (2CH, аром., II ротамер), 129.4 с (2СН, аром., II ротамер), 129.6 с (2СН, аром., I ротамер), 130.7 д (С, ³J_{CP} 2.8 Гц, аром., **II** ротамер), 131.8 д (С, ³*J*_{CP} 2.8 Гц, аром., **I** ротамер), 138.4 с (С, аром., **I** ротамер), 138.5 с (С, аром., II ротамер), 159.3 с (СОМе, аром., II ротамер), 159.7 с (СОМе, аром., I ротамер), 160.2 с (СНО, **II** ротамер), 161.6 с (СНО, **I** ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (СDСl₃) *δ*, м.д.: 25.76 (I ротамер), 26.31 (II ротамер). APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₀H₂₄NO₅P·H⁺ [M+H]⁺ 390.1464; найдено: 390.1463.

Диметил[(2R,3R,4S)-2-(3-метоксифенил)-4-фенил-1-

формилпирролидин-3-ил] фосфонат (66d). Выход 0.49 г (48%). Смесь ротамеров I : II 4.1 : 1.0. Бесцветные кристаллы; т. пл. 158-159°С (ССІ₄). [α]²⁰_D = +41.9 (*c* 1.0, СНСІ₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3055 (сл.), 2953 (сл.), 2908 (сл.), 2843 (сл.), 1655 (о.с.), 1601 (ср.), 1495 (ср.), 1464



(ср.), 1435 (сл.), 1417 (сл.), 1387 (с.), 1342 (сл.), 1319 (сл.), 1301 (сл.), 1246 (о.с.), 1177 (ср.), 1153 (ср.), 1043 (о.с.), 1024 (о.с.), 951 (сл.), 920 (сл.), 897 (сл.), 883 (сл.), 867 (сл.), 853 (сл.), 818 (о.с.),

793 (о.с.), 754 (о.с.), 721 (с.), 700 (о.с.), 677 (сл.), 617 (с.), 603 (с.), 571 (с.), 553 (ср.), 524 (о.с.), 496 (cp.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 2.94 д (3H, ³J_{HP} 10.9 Гц, MeO, I ротамер), 2.95 д (3H, ³*J*_{HP} 10.7 Гц, MeO, **II** ротамер), 2.98-3.09 м (1H, H-3, **I** ротамер, 1H, H-3, **II** ротамер), 3.14 д (3H, ³*J*_{HP} 10.9 Гц, MeO, **I** ротамер), 3.15 д (3H, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, MeO, **II** ротамер), 3.66-3.71 м (1H, H-5, **I** ротамер), 3.75-3.87 м (1H, H-5, I ротамер, 1H, H-5, II ротамер), 3.79 с (3H, MeO, II ротамер), 3.82 с (3H, MeO, I ротамер), 3.91-3.98 м (1H, H-5, II ротамер), 4.21-4.26 м (1H, H-4, I ротамер), 4.29-4.34 м (1H, H-4, II ротамер), 5.36 д (1H, ³J_{HP} 7.5 Гц, H-2, I ротамер), 5.54 д (1H, ³J_{HP} 8.0 Гц, H-2, II ротамер), 6.79 д (1H, ³J_{HH} 8.0 Гц, аром., II ротамер), 6.84 д (1H, ³J_{HH} 8.0 Гц, аром., I ротамер), 6.92-6.96 м (2H, аром., I ротамер, 2H, аром., II ротамер), 7.26-7.29 м (6H, аром., I ротамер, 6H, аром., II ротамер), 8.15 с (1H, CHO, I ротамер), 8.29 с (1H, CHO, II ротамер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.9 с (С-4, **I** ротамер), 43.5 с (С-4, **II** ротамер), 48.6 д (С-3, ¹*J*_{CP} = 155.2 Гц, **II** ротамер), 49.4 д (С-3, ¹*J*_{CP} 154.3 Гц, **I** ротамер), 51.6 д (МеО, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **I** ротамер, МеО, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 52.2 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **I** ротамер, MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 52.3 д (С-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц, **I** ротамер), 54.2 д (С-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц, **II** ротамер), 55.3 с (МеО, **II** ротамер), 55.4 с (MeO, I ротамер), 60.6 д (С-2, ²J_{CP} 4.8 Гц, II ротамер), 62.7 д (С-2, ²J_{CP} 5.7 Гц, I ротамер), 113.3 с (СН, аром., II ротамер), 113.7 с (СН, аром., I ротамер), 114.3 с (СН, аром., II ротамер), 114.5 с (CH, аром., I ротамер), 120.3 с (CH, аром., II ротамер), 120.5 с (CH, аром., I ротамер), 127.7 с (СН, аром., I ротамер), 127.8 с (СН, аром., II ротамер), 127.9 с (2СН, аром., I ротамер), 128.8 с (2CH, аром., I ротамер), 128.9 с (2CH, аром., II ротамер), 129.2 с (CH, аром., II ротамер), 129.5 с (СН, аром., I ротамер), 138.4 с (С, аром., I ротамер, С, аром., II ротамер), 140.0 д (С, ³*J*_{CP} 3.8 Гц, аром., **II** ротамер), 141.2 д (С, ³*J*_{CP} 3.8 Гц, аром., **I** ротамер), 159.4 с (СОМе, аром., II ротамер), 159.6 с (СОМе, аром., I ротамер), 160.3 с (СНО, II ротамер), 161.6 с (СНО, I ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 25.50 (I ротамер), 25.98 (II ротамер). APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₀H₂₄NO₅P·H⁺ [M+H]⁺ 390.1464; найдено: 390.1464.

Диметил](2*R*,3*R*,4*S*)-2-метил-4-фенил-1-формилпирролидин-3ил]фосфонат (66f). Выход 0.39 г (49%). Смесь ротамеров **I** : **II** 2.1 : 1.0. Бесцветные кристаллы; т. пл. 79-80°С (ССІ₄). $[\alpha]_D^{20} = +5.8$ (*c* 1.0, СНСІ₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3061 (сл.), 2989 (сл.), 2953 (сл.), 2881 (сл.), 2852 (сл.), 1662 (o.c.), 1606 (ср.), 1498 (ср.), 1467 (ср.), 1456 (ср.), 1413 (ср.), 1381 (с.), 1232 (o.c.), 1182 (с.), 1022 (o.c.), 1002 (o.c.), 821 (o.c.), 781 (с.), 748 (o.c.), 702 (o.c.), 650 (ср.), 596 (с.), 565 (с.), 526 (o.c.). Спектр ЯМР ¹Н (СDСІ₃) δ , м.д.: 1.42 д (3H, ³J_{HH} 6.6 Гц, Ме, **II** ротамер), 1.45 д (3H, ³J_{HH} 6.6 Гц, Me, **I** ротамер), 2.65-2.76 м (1H, H-3, **I** ротамер, 1H, H-3, **II** ротамер), 3.15 д (3H, ³J_{HP} 10.9 Гц, MeO, **II** ротамер), 3.20 д (3H, ³J_{HP} 10.9 Гц, MeO, **I** ротамер), 3.54 д (3H, ³J_{HP} 10.9 Гц, MeO, **II** ротамер), 3.69-3.85 м (1H, H-5, **I** ротамер, 1H, H-5, **II** ротамер), 3.86-3.92 м (1H, H-4, **I** ротамер), 3.98-4.03 м (1H, H-4, **II** ротамер), 4.33-4.40 м (1H, H-2, **I** ротамер), 4.60-4.67 м (1H, H-2, **II** ротамер), 7.22-7.33 м (5H, аром., **I** ротамер, 5H, аром., **II** ротамер), 8.16 с (1H, CHO, **II** ротамер), 8.26 с (1H, CHO, **I** ротамер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 16.5 д (Me, ³*J*_{CP} 2.8 Гц, **II** ротамер), 20.4 д (Me, ³*J*_{CP} 1.9 Гц, **I** ротамер), 42.6 с (C-4, **I** ротамер), 43.1 с (C-4, **II** ротамер), 46.6 д (C-3, ¹*J*_{CP} 151.4 Гц, **II** ротамер), 47.3 д (C-3, ¹*J*_{CP} 151.4 Гц, **I** ротамер), 50.9 д (C-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц, **I** ротамер), 51.7 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 51.8 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 52.4 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **II** ротамер), 52.5 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, **I** ротамер), 53.1 д (C-2, ²*J*_{CP} 2.8 Гц, **II** ротамер), 127.9 с (2CH, аром., **I** ротамер), 2CH, аром., **II** ротамер), 128.9 с (2CH, аром., **II** ротамер), 129.0 с (2CH, аром., **II** ротамер), 138.6 с (C, аром., **II** ротамер), 138.8 с (C, аром., **I** ротамер), 160.1 с (CHO, **I** ротамер), 160.2 с (CHO, **II** ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 28.03 (**I** ротамер), 28.44 (**II** ротамер). APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₄H₂₀NO4P·H⁺ [M+H]⁺ 298.1202; найдено: 298.1201.

Общая методика синтеза пирролидин-3-илфосфоновых кислот (67b-d,f). Соединение 66b,f (1.30 ммоль) кипятили с 5 мл 20%-ной соляной кислоты в течение 15 ч. Соединение 66c,d (1.30 ммоль) кипятили с 5 мл 5%-ной соляной кислоты в течение 33 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток сушили в вакууме до постоянной массы.

(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-Дифенилпирролидин-3-илфосфоновая кислота гидрохлорид (67b). Выход 0.39 г (90%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 179-180°С (разл.). [α]²⁰_D = +81.0 (*c* 1.0, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 2891 (с.), 2727 (с.), 1602 (ср.), 1496 (ср.), 1456 (ср.), 1159 (с.), 983 (с.), 916 (с.), 756 (с.), 694 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (D₂O) δ, м.д.: 3.04-3.12 м (1Н, Н-3), 3.48-3.53 м (1Н, Н-

HO I Ph HO Ph HO M HCI

Ph

 $_{\rm H}^{\rm N}$ · HCl

5), 4.04-4.21 м (1H, H-5, 1H, H-4), 5.22 дд (1H, ³*J*_{HP} 16.8 Гц, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, H-2), 7.27-7.54 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O) δ, м.д.: 44.7 с (С-4), 48.9 д (С-3, ¹*J*_{CP} 143.8 Гц), 51.8 д (С-5, ³*J*_{CP} 12.4 Гц), 64.9 д (С-2, ²*J*_{CP} 1.9 Гц), 127.8 с (2CH, Ph), 128.0 с (CH, Ph), 128.2 с (2CH, Ph), 128.8 с (2CH, Ph), 129.1 с (2CH, Ph), 129.4 с (CH, Ph), 133.2 д (С, ³*J*_{CP} 3.8 Гц), 138.6 д (С, ³*J*_{CP} 1.9 Гц). ЯМР ³¹Р (D₂O) δ, м.д.: 17.01. АРРІ-НRMS (m/z): вычислено для C₁₆H₁₉ClNO₃P-HCl·H⁺ [M-Cl]⁺ 304.1097; найдено: 304.1099.

(2R,3R,4S)-2-(4-Метоксифенил-4-фенилпирролидин-3-ил]фосфоновая кислота гидрохлорид (67с). Выход 0.36 г (74%).
Бесцветные кристаллы; т. пл. 205-208°С (разл.). [α]_D²⁰ = +75.1 (*c* 1.0, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 2899 (с.), 2723 (с.), 1612 (ср.), 1585 (ср.), 1517 (с.), 1496 (ср.), 1456 (ср.), 1253 (с.), 1182 (с.), 989 (с.), 923 (с.), MeO

827 (с.), 700 (с.), 520 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d⁶) *δ*, м.д.: 2.86-2.95 м (1Н, Н-3), 3.21-3.36 уш. с (1Н, Н-5), 3.73 с (3Н, МеО), 3.90-4.03 м (1Н, Н-5, 1Н, Н-4), 4.97-5.07 м (1Н, Н-2), 6.87-6.89 д

(2H, ³*J*_{HH} 8.7 Гц, аром.), 7.21-7.24 м (1H, аром.), 7.29-7.33 м (2H, аром.), 7.42 д (2H, ³*J*_{HH} 8.7 Гц, аром.), 7.47 д (2H, ³J_{HH} 7.6 Гц, аром.), 9.02 уш. с (1H, OH), 11.00 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d⁶) *б*, м.д.: 44.5 с (С-4), 49.2 д (С-3, ¹*J*_{CP} 144.7 Гц), 51.4 д (С-5, ³*J*_{CP} 10.5 Гц), 55.7 с (MeO), 64.0 с (C-2), 113.8 с (2CH, аром.), 126.3 д (С, ³*J*_{CP} 2.8 Гц, аром.), 127.6 с (СН, аром.), 128.6 с (2СН, аром.), 129.0 с (2СН, аром.), 130.8 с (2СН, аром.), 141.0 д (С, ³*J*_{CP} 2.8 Гц, аром.), 159.7 с (СОМе, аром.). Спектр ЯМР ³¹Р (ДМСО-d⁶) *б*, м.д.: 18.82. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₇H₂₁ClNO₄P-HCl·H⁺ [M-Cl]⁺ 334.1202; найдено: 334.1204.

(2R,3R,4S)-2-(3-Метоксифенил)-4-фенилпирролидин-3илфосфоновая кислота гидрохлорид (67d). Выход 0.48 г (90%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 172-173°С (разл.). $[\alpha]_{p}^{20} = +70.1$ (с 1.0, Н2О). Спектр ИК, см⁻¹: 3200-2400 (с.), 1602 (ср.), 1587 (ср.), 1496



(2R,3R,4S)-2-Метил-4-фенилпирролидин-3-илфосфоновая

334.1204.

кислота гидрохлорид (67f). Выход 0.34 г (94%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 214-215°С (разл.). [α]²⁰_D = +64.3 (*с* 1.0, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 2964 (c.), 2750 (c.), 1544 (cp.), 1494 (cp.), 1460 (cp.), 1361 (cp.), 1274 (cp.), 1190 (o.c.), 1130 (c.), 1062 (o.c.), 1026 (o.c.), 1012 (o.c.), 950 (o.c.), 771 (c.), 756



Ph

• HCl

MeO.

(с.), 702 (о.с.), 673 (с.), 557 (о.с.), 495 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (D₂O) *δ*, м.д.:1.43 д (3H, ³J_{HH} 6.4 Гц, Ме), 2.54-2.62 м (1H, H-3), 3.13-3.19 м (1H, H-5), 3.64-3.81 м (1H, H-5, 1H, H-4), 4.12-4.17 м (1H, H-2), 7.21-7.27 м (5H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O) δ, м.д.: 14.8 д (Ме, ³*J*_{CP} 2.8 Гц), 44.1 с (С-4), 48.0 д (С-3, ¹*J*_{CP} 139.9 Гц), 51.0 д (С-5, ³*J*_{CP} 12.4 Гц), 57.9 с (С-2, ²*J*_{CP} 3.8 Гц), 127.6 с (СН, аром.), 127.8 с (2СН, аром.), 129.0 (2СН, аром.), 139.4 с (С, аром.). Спектр ЯМР ³¹Р (D₂O) *δ*, м.д.: 16.35. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₁H₁₇ClNO₃P-HCl·H⁺ [M-Cl]⁺ 242.0940; найдено: 242.0934.

(2R,3R,4S)-2-(3-гидроксифенил)-4-фенилпирролидин-3-

илфосфоновая кислота гидрохлорид (68). Выход 0.45 г (97%). Бесцветные кристаллы. Спектр ИК, см⁻¹: 3200 (с.), 1602 (с.), 1591 (с.), 1496 (ср.), 1456 (с.), 1381 (ср.), 1217 (о.с.), 1161 (о.с.), 987 (о.с.), 925 (о.с.), 781 (с.), 759 (с.), 696 (о.с.), 547 (ср.), 530 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н

(ДМСО-d⁶) δ , м.д.: 2.86-2.95 м (1H, H-3), 3.28 уш. с (1H, H-5), 3.92-3.98 м (1H, H-5, 1H, H-4), 4.91-4.95 м (1H, H-2), 6.72-6.75 м (1H, аром.), 6.87-6.91 м (2H, аром.), 7.10-7.14 м (1H, аром.), 7.20-7.24 м (1H, аром.), 7.29-7.33 м (2H, аром.), 7.46 д (2H, ³*J*_{HH} 7.3 Гц, аром.), 9.01 уш. с (1H, OH), 9.55 уш. с (1H, OH), 11.02 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d⁶) δ , м.д.: 44.4 с (C-4), 49.2 д (C-3, ¹*J*_{CP} 143.8 Гц), 51.6 д (C-5, ³*J*_{CP} 7.7 Гц), 64.3 д (C-2, ²*J*_{CP} 5.6 Гц), 115.9 с (CH, аром.), 116.5 с (CH, аром.), 119.8 с (CH, аром.), 127.6 с (CH, аром.), 128.6 с (2CH, аром.), 129.0 с (2CH, аром.), 129.5 с (CH, аром.), 135.6 с (С, аром.), 140.9 с (С, аром.), 157.5 с (<u>С</u>ОН, аром.). Спектр ЯМР ³¹Р (ДМСО-d⁶) δ , м.д.: 18.59. Для соединения **69** δ _P 21.95 м.д. Вычислено для С₁₆H₁₉CINO₄P, %: C 54.02, H 5.38, N 3.94. Найдено, %: C 54.05, H 5.40, N 3.97.

Диметил[(3*S*,4*S*)-5-(адамантан-1-ил)-3-фенил-3,4-дигидро-2*H*пиррол-4-ил] фосфонат (70'а). Выход 0.47 г (46%). Светло-желтое масло. [α]_D²⁰ = +104.0 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3040 (сл.), 2903 (о.с.), 2848 (с.), 1620 (ср.), 1495 (ср.), 1454 (ср.), 1303 (сл.), 1247 (о.с.), 1180 (с.), 1101 (сл.), 1058 (с.), 1016 (о.с.), 975 (ср.), 918 (сл.), 902 (сл.), 858 (ср.), 823

(ср.), 813 (ср.), 802 (ср.), 785 (ср.), 754 (с.), 698 (о.с.), 650 (ср.), 628 (с.), 590 (ср.), 545 (с.), 501 (с.), 410 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.67-1.79 м (6H, Ad), 1.90-2.10 уш. с (3H, Ad), 2.17-2.25 м (6H, Ad), 3.29 д (1H, ²J_{HP} 20.6 Гц, H-4), 3.75 дд (1H, ²J_{HH} 15.6 Гц, ³J_{HH} 7.3 Гц, H-2), 3.82 д (3H, ³J_{HP} 3.2 Гц, MeO), 3.85 д (3H, ³J_{HP} 3.2 Гц, MeO), 3.91 дд (1H, ²J_{HH} 14.0 Гц, ³J_{HH} 6.2 Гц, H-2), 4.58-4.65 м (1H, H-3), 7.15 д (2H, ³J_{HH} 7.1 Гц, Ph), 7.26-7.36 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 28.1 с (3CH, Ad), 35.6 с (3CH₂, Ad), 36.5 с (C, Ad), 36.6 с (3CH₂, Ad), 39.5 д (C-3, ²J_{CP} 2.9 Гц), 50.7 д (C-4, ¹J_{CP} 140.9 Гц), 53.0 д (MeO, ²J_{CP} 7.7 Гц), 53.7 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 69.8 с (C-2), 125.8 (2CH, Ph), 127.9 с (CH, Ph), 129.5 с (2CH, Ph), 143.1 д (С, ³J_{CP} 13.4 Гц, Ph), 179.5 с (C-5). Вычислено для C₂₂H₃₀NO₃P, %: С 68.20, Н 7.80, N 3.62. Найдено, %: С 68.25, Н 7.86, N 3.59.

Диметил[(3S,4S)-5-(2-метоксифенил)-3-фенил-3,4-дигидро-2H-

пиррол-4-ил] фосфонат (70'е). Выход 0.44 г (46%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 82-84°С. [α]²⁰_D = +117.5 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3073 (сл.), 3032 (сл.), 2955 (сл.), 2940 (сл.), 2851 (сл.), 1717 (ср.), 1597 (ср.), 1560 (о.с.), 1487 (ср.), 1440 (ср.), 1261 (с.), 1230 (с.), 1024 (о.с.), 823 (с.), 769 (с.),

752 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.43 д (3Н, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, MeO), 3.55 д (3Н, ³*J*_{HP} 11.0 Гц,







MeO), 3.76 с (3H, MeO), 3.86-3.95 м (1H, H-2), 4.04-4.11 м (1H, H-2), 4.36 дт (1H, ²*J*_{HP} 23.4 Гц, ³*J*_{HH} 1.8 Гц, H-4), 4.73-4.81 м (1H, H-3), 6.93 д (1H, ³*J*_{HH} 8.2 Гц, аром.), 7.08-7.11 м (1H, аром.), 7.27-7.41 м (6H, аром.), 8.10 дд (1H, ⁴*J*_{HP} 1.6 Гц, ³*J*_{HH} 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 37.8 с (C-3), 50.6 д (C-4, ¹*J*_{CP} 131.6 Гц), 52.8 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.1 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 55.6 с (MeO), 69.7 (C-2), 111.1 (CH, аром.), 117.6 д (С, ³*J*_{CP} 2.9 Гц, аром.), 120.9 (CH, аром.), 126.6 (CH, аром.), 127.8 (CH, аром.), 129.3 (CH, аром.), 130.9 (CH, аром.), 131.7 (CH, аром.), 135.8 д (С, ³*J*_{CP} 11.4 Гц, аром.), 143.4 д (С, ³*J*_{CP} 10.5 Гц, аром.), 157.5 д (C-5, ²*J*_{CP} 1.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *δ*, м.д.: 27.30. Вычислено для C₁₉H₂₂NO₄P, %: C 63.50, H 6.17, N 3.90. Найдено, %: C 63.45, H 6.18, N 3.81.

3.5.3 Разработка методов получения нерацемических тетрагидро-2*H*-пиран-3илфосфонатов на основе хиральных у-нитрокетофосфонатов

Общая методика исследования реакции (*E*)-2-нитро-3-фенилпропен-2-ола-1 (71) с донорами Михаэля 72 и 52f. К раствору ацетоуксусного эфира (72) или диметил-(2-оксопропил)фосфоната (52f) (4.0 ммоль) и 0.72 г (4.0 ммоль) (*E*)-2-нитро-3-фенилпропен-2-ола-1 (71) в 10 мл толуола добавляли 0.065 г (0.08 ммоль) бис[(1S,2S)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин- $\kappa^2 N,N'$](дибромо)никеля (8) и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Протекание реакции контролировали методом TCX. Растворитель упаривали, продукт выделяли методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: CHCl₃).

Этил (2*R**,3*S*,4*R*,5*R*)-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-карбоксилат (73). Выход 0.85 г (69 %). Бесцветные кристаллы; т. пл. 111-112°С (лит. 112 °С [429]). [α]_D²⁰ = -5.8 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3448 (ср.), 2987 (сл.), 2900 (сл.), 1720 (о.с.), 1550 (о.с.), 1496 (сл.), 1456 (ср.), 1373 (ср.), 1346 (ср.), 1330 (ср.), 1257 (ср.), 1224 (с.),



1205 (сл.), 1178 (о.с.), 1149 (с.), 1103 (с.), 1085 (ср.), 1060 (о.с.), 1026 (с.), 954 (сл.), 939 (сл.), 910 (ср.), 883 (с.), 871 (с.), 829 (сл.), 781 (ср.), 758 (с.), 738 (ср.), 700 (о.с.), 638 (ср.), 597 (ср.), 553 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.83 т (3H, ³J_{HH} 7.1 Гц, CH₂<u>CH₃</u>), 1.47 с (3H, Me), 2.92 д (1H, ³J_{HH} 12.3 Гц, H-3), 3.83-3.92 м (2H, <u>CH</u>₂CH₃), 3.98 т (1H, ³J_{HH} 12.1 Гц, H-4), 4.09 дд (1H, ²J_{HH} 10.8 Гц, ³J_{HH} 5.0 Гц, H-6), 4.48 т (1H, ²J_{HH} 10.8 Гц, ³J_{HH} 10.8 Гц, H-6), 4.90 тд (1H, ³J_{HH} 11.2 Гц, ²J_{HH} 5.0 Гц, H-5), 7.19-7.21 м (2H, Ph), 7.24-7.31 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.6 (CH₂<u>CH</u>₃), 27.9 (Me), 44.1 (C-4), 55.1 (C-3), 61.5 (CH₂), 61.7 (CH₂), 85.7 (C-5), 94.9 (C-2), 128.1 (2CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 129.0 (2CH, Ph), 135.7 (C, Ph), 171.8 (<u>C</u>O₂Et). Вычислено для C₁₅H₁₉NO₆, %: C 58.25, H 6.19, N 4.53. Найдено, %: C 58.28, H 6.23, N 4.55.

(3R.4S)-6-метил-3-нитро-4-фенил-3.4-лигилро-2H-пиран-5-Этил Me EtO₂C карбоксилат (74). К раствору 0.30 г (0.96 ммоль) тетрагидропиранола 73 в 10 мл толуола добавляли 5 мол. % пара-толуолсульфокислоты и нагревали до Ph' 110°С в течение 24 ч. После растворитель упаривали и продукт выделя флэш- \overline{NO}_2 хроматографией (элюент: бензол). Выход 0.22 г (79 %). Бесцветные кристаллы; т. пл. 78-79°С. [α]²⁰_D = +269.5 (*c* 1.1, CHCl₃) (лит. [α]²⁰_D = -266.9 (*c* 1.1, CHCl₃) для (3*S*,4*R*)-изомера [429]). dr 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 2981 (сл.), 2937 (сл.), 2902 (сл.), 1699 (о.с.), 1622 (о.с.), 1550 (о.с.), 1494 (сл.), 1454 (с.), 1379 (с.), 1359 (с.), 1282 (с.), 1265 (с.), 1244 (о.с.), 1220 (c.), 1213 (c.), 1193 (cp.), 1168 (cp.), 1155 (cp.), 1095 (o.c.), 1072 (o.c.), 1053 (c.), 1026 (c.), 1004 (cp.), 941 (c.), 914 (cp.), 898 (cp.), 887 (cp.), 864 (cp.), 840 (cp.), 800 (cp.), 800 (cp.), 775 (cp.), 763 (с.), 729 (сл.), 702 (с.), 630 (ср.), 623 (ср.), 582 (сл.), 561 (сл.), 503 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 0.98 т (3H, ³*J*_{HH} 7.1 Гц, CH₂CH₃), 2.36 с (3H, Me), 3.92-4.07 м (2H, CH₂CH₃, 1H, H-4), 4.60-4.62 м (1Н, Н-3), 4.69 дд (1Н, ³*J*_{HH} 12.5 Гц, ²*J*_{HH} 2.3 Гц, Н-2), 4.81 уш. с (1Н, Н-2), 7.23-7.28 м (3H, Ph), 7.32-7.35 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (CH₂CH₃), 19.9 (Me), 40.2 (С-4), 60.2 (CH₂), 62.0 (CH₂), 82.7 (C-3), 101.0 (C-5), 127.7 (CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 129.1 (2CH, Ph), 141.3 (C, Ph), 165.0 (C), 166.8 (C). Вычислено для C₁₅H₁₇NO₅, %: C 61.85, H 5.88, N 4.81. Найдено, %: С 61.87, Н 5.93, N 4.83.

Общая методика синтеза тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов 77а–f. К раствору 0.50 г (1.59 ммоль) фосфоната 54f в 15 мл ТГФ добавляли 15.9 ммоль альдегида 76а-f, 0.219 г (1.59 ммоль) К₂CO₃ и 0.036 г (0.16 ммоль) ТЭБАХ, затем 2 мл воды. Полученную смесь перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре. Затем смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Продукт выделяли методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: CHCl₃/MeOH 98/2) с последующей перекристаллизацией из метанола.

Диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-этил-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил]фосфонат (77а). Выход 0.20 г (MeO) (34%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 173-174°С (MeOH). [α]_D²⁰ = +42.4 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3267 (ср.), 2962 (ср.), 2926 (сл.), 2856 (сл.), 1550 (о.с.), 1492 (сл.), 1454 (ср.), 1377 (ср.), 1365 (ср.), 1334 (сл.),

1265 (ср.), 1240 (о.с.), 1184 (ср.), 1149 (ср.), 1124 (ср.), 1099 (с.), 1076 (с.), 1056 (с.), 1028 (о.с.), 999 (с.), 952 (ср.), 902 (с.), 879 (ср.), 813 (с.), 777 (с.), 767 (с.), 734 (ср.), 702 (с.), 636 (ср.), 615 (с.), 565 (ср.), 520 (о.с.), 472 (ср.), 449 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.95 т (3H, ³J_{HH} 7.6 Гц, CH₂<u>Me</u>), 1.41-1.57 м (2H, CH₂), 1.83 с (3H, Me), 2.50 ддд (1H, ²J_{HP} 18.4 Гц, ³J_{HH} 12.4 Гц, ⁴J_{HH} 1.2 Гц, H-3), 3.19 д (3H, ³J_{HP} 11.1 Гц, MeO), 3.56 д (3H, ³J_{HP} 10.8 Гц, MeO), 3.91 с (1H, OH), 3.93 тд (1H, ³J_{HH} 12.0 Гц, ³J_{HP} 8.9 Гц, H-4), 4.33-4.38 м (1H, H-6), 4.47 тд (1H, ³J_{HH} 10.8 Гц, ⁴J_{HP} 0.8 Гц,

''Et

 \overline{NO}_2

Ph'`

H-5), 7.17-7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 8.9 с (CH<u>Me</u>), 24.8 с (CH₂), 29.4 с (Me), 44.3 с (C-4), 48.4 д (C-3, ¹*J*_{CP} 138.9 Гц), 51.6 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.5 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 70.5 с (C-6), 92.7 д (C-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц), 95.9 с (C-2), 127.9 с (CH, Ph), 128.4 с (2CH, Ph), 128.6 с (2CH, Ph), 137.2 с (C, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ, м.д.: 27.29. АРРІ-НRMS (m/z): вычислено для C₁₆H₂₄NO₇P-H₂O·H⁺ [M-H₂O+H]⁺ 356.1257; найдено: 356.1258.

Диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-гидрокси-2,6-диметил-5-нитро-4фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил]фосфонат (77b). Выход 0.20 г (36%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 193-194°С (MeOH). [α]_D²⁰ = +34.1 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 14/1, > 99% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 3250 (ср.), 2958 (сл.), 2854 (сл.), 1544 (о.с.), 1496 (сл.), 1456 (сл.), 1388 (ср.), 1379 (ср.), 1354



(cp.), 1332 (cp.), 1278 (cp.), 1238 (o.c.), 1203 (cp.), 1157 (c.), 1136 (cp.), 1114 (cp.), 1085 (cp.), 1053 (с.), 1014 (о.с.), 975 (с.), 952 (с.), 910 (сл.), 894 (ср.), 840 (с.), 812 (с.), 800 (с.), 773 (с.), 761 (ср.), 740 (с.), 700 (о.с.), 638 (ср.), 617 (ср.), 597 (сл.), 522 (ср.), 480 (ср.), 451 (ср.), 435 (ср.), 405 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.20 д (3H, ³J_{HH} 6.4 Гц, Me), 1.80 с (3H, Me), 2.50 ддд (1H, ²J_{HP}) 18.7 Гц, ³*J*_{HH} 12.5 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.3 Гц, H-3), 3.20 д (3H, ³*J*_{HP} 11.1 Гц, MeO), 3.56 д (3H, ³*J*_{HP} 10.7 Гц, MeO), 3.93 тд (1H, ³*J*_{HH} 12.0 Гц, ³*J*_{HP} 8.8 Гц, H-4), 4.00 с (1H, OH), 4.39 тд (1H, ³*J*_{HH} 11.2 Гц, ⁴*J*_{HP} 1.2 Гц, H-5), 4.52-4.59 м (1H, H-6), 7.16-7.31 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 18.1 с (CHMe), 29.5 с (CMe), 44.0 с (C-4), 48.3 д (C-3, ¹*J*_{CP} 138.0 Гц), 51.6 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.5 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 66.2 с (С-6), 94.5 д (С-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц), 96.0 с (С-2), 128.0 с (2СН, Ph), 128.3 с (CH, Ph), 128.6 с (2CH, Ph), 137.1 (C, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *б*, м.д.: 27.32. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₅H₂₂NO₇P-H₂O·H⁺ [M-H₂O+H]⁺ 342.1101; найдено: 342.1096. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 92:8, 1.2 мл/мин; λ 230 нм): $t_r = 7.0$ мин (2R,3S,4R,5R,6S)изомер, 7.7 мин (2S,3R,4S,5S,6R)-изомер. РСА: C₁₅H₂₂NO₇P, M = 359.31, орторомбические, пространственная группа $P2_12_12_1$, a = 9.6607(9) Å, b = 11.0178(10) Å, c = 17.0785(17) Å, $\alpha = \beta = \gamma$ = 90°. V = 1817.8(3) Å³, Z = 4, F(000) = 760, $d_{\text{выч}} = 1.313$ г/см³, $\mu = 1.660$ мм⁻¹, полное число откликов/уникальные отклики = 3613/3175 [R_{int} = 0.0186], T = 295(2) K, Θ диапазон = 4.776-74.882°, окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ R₁ = 0.0335, ω R₂ = 0.0800, R индексы (все данные) R₁ = 0.0402, ωR_2 = 0.0835, параметр Флэка χ = 0.001(15). Кристаллографические данные для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером ССDС 1846644.

Диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4фенил-6-пропилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил]фосфонат (77с). Выход (MeO)₂F 0.22 г (35%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 180-181°С (MeOH). $[\alpha]_D^{20} =$ +55.6 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 10/1. Спектр ИК, см⁻¹: 3275 (ср.), 2954 (ср.), 2929 (сл.), 2872 (сл.), 1546 (о.с.), 1494 (сл.), 1456 (ср.), 1444 (сл.), 1415



(ср.), 1379 (ср.), 1365 (ср.), 1330 (сл.), 1269 (ср.), 1238 (о.с.), 1217 (ср.), 1184 (ср.), 1151 (ср.), 1136 (ср.), 1124 (ср.), 1105 (ср.), 1099 (с.), 1076 (с.), 1056 (ср.), 1024 (о.с.), 920 (с.), 894 (с.), 875 (ср.), 844 (с.), 810 (с.), 779 (с.), 767 (с.), 734 (ср.), 702 (с.), 638 (ср.), 617 (ср.), 605 (ср.), 605 (ср.), 520 (о.с.), 476 (ср.), 455 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.91 т (3H, ³*J*_{HH} 6.6 Гц, CH₂<u>Me</u>), 1.28-1.62 м (4H, 2CH₂), 1.84 с (3H, Me), 2.53 дд (1H, ²*J*_{HP} 18.3 Гц, ³*J*_{HH} 12.6 Гц, H-3), 3.24 д (3H, ³*J*_{HP} 11.1 Гц, MeO), 3.57 д (3H, ³*J*_{HP} 11.1 Гц, MeO), 3.63-3.80 м (1H, H-6), 3.89-4.05 м (1H, H-4), 4.45-4.52 м (1H, H-5), 4.48 с (1H, OH), 7.19-7.34 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.7 с (Me), 17.9 с (CH₂), 29.5 с (Me), 33.7 с (CH₂), 44.3 с (C-4), 48.2 д (C-3, ¹*J*_{CP} 138.3 Гц), 51.5 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.3 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.6 Гц), 69.3 с (C-6), 93.1 д (C-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц), 95.9 с (C-2), 127.9 с (2CH, Ph), 128.3 с (CH, Ph), 128.6 с (2CH, Ph), 137.2 с (С, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 4.26.67. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₇H₂₆NO₇P-H₂O·H⁺ [M-H₂O+H]⁺ 370.1414; найдено: 370.1418.

Диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-гидрокси-6-изобутил-2-метил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил]фосфонат (77d). Выход 0.19 г (30%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 153-154°С (МеОН). $[\alpha]_D^{20} = +51.5$ (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 9/1. Спектр ИК, см⁻¹: 3280 (ср.), 2954 (ср.), 2870 (сл.), 1548 (о.с.), 1496 (сл.), 1456 (ср.), 1369 (ср.), 1271 (ср.),



1232 (o.c.), 1188 (ср.), 1168 (ср.), 1124 (ср.), 1105 (ср.), 1033 (o.c.), 947 (ср.), 914 (ср.), 891 (ср.), 852 (с.), 806 (ср.), 794 (ср.), 761 (с.), 734 (сл.), 761 (с.), 734 (сл.), 698 (o.c.), 642 (ср.), 632 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.84 д (3H, ³J_{HH} 6.4 Гц, CH<u>Me</u>), 0.88 д (3H, ³J_{HH} 6.8 Гц, CH<u>Me</u>), 0.84-0.89 м (1H, <u>CH</u>Me₂), 1.06-1.13 м (1H, CH₂), 1.46-1.53 м (1H, CH₂), 1.81 с (3H, Me), 2.49 дд (1H, ²J_{HP} 18.5 Гц, ³J_{HH} 12.3 Гц, H-3), 3.18 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO), 3.56 д (3H, ³J_{HP} 10.7 Гц, MeO), 3.89-3.97 м (1H, H-4), 4.13 с (1H, OH), 4.41 т (1H, ³J_{HH} 9.9 Гц, H-6), 4.48 тд (1H, ³J_{HH} 9.9 Гц, ⁴J_{HP} 1.6 Гц, H-5), 7.15-7.29 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 21.2 с (CH₂CH<u>Me₂),</u> 23.6 с (CH₂CH<u>Me₂), 23.9 с (CH₂CH</u>Me₂), 29.4 с (Me), 40.4 с (<u>CH₂CHMe₂), 44.4 с (C-4), 48.5 д (C-3, ¹J_{CP} 138.0 Гц), 51.6 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 53.5 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 67.9 с (C-6), 93.7 д (C-5, ³J_{CP} 14.3 Гц), 95.8 с (C-2), 128.0 с (2CH, Ph), 128.3 с (CH, Ph), 128.6 с (2CH, Ph), 137.2 с (C, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 27.37. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₈H₂₈NO₇P-H₂O·H⁺ [M-H₂O+H]⁺ 384.1570; найдено: 384.1575.</u>

Диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4,6дифенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил]фосфонат (77е). Выход 0.21 г (MeO)₂^P (MeO)₂ (ср.), 893 (с.), 802 (ср.), 761 (с.), 750 (с.), 696 (о.с.), 655 (ср.), 599 (сл.), 582 (ср.), 570 (ср.), 528 (с.), 520 (с.), 460 (ср.), 428 (сл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.61 с (1H, OH), 1.93 с (3H, Me), 2.67 дд (1H, ²J_{HP} 18.7 Гц, ³J_{HH} 12.4 Гц, H-3), 3.23 д (3H, ³J_{HP} 10.9 Гц, MeO), 3.61 д (3H, ³J_{HP} 10.9 Гц, MeO), 4.12 тд (1H, ³J_{HH} 11.6 Гц, ³J_{HP} 8.7 Гц, H-4), 4.67 тд (1H, ³J_{HH} 9.8 Гц, ⁴J_{HP} 1.1 Гц, H-5), 5.46 д (1H, ³J_{HH} 9.8 Гц, H-6), 7.21-7.33 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 29.7 с (Me), 44.7 с (C-4), 48.2 д (C-3, ¹J_{CP} 138.0 Гц), 51.7 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 53.6 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц), 72.8 с (C-6), 94.5 д (C-5, ³J_{CP} 14.3 Гц), 97.1 с (C-2), 127.1 с (2CH, Ph), 128.1 с (CH, Ph), 128.6 с (2CH, Ph), 128.9 с (2CH, Ph), 129.4 с (CH, Ph), 135.9 с (C, Ph), 136.8 с (C, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 26.85. APPI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₀H₂₄NO₇P-H₂O·H⁺ [M-H₂O+H]⁺ 404.1257; найдено: 404.1257.

Диметил[(2S,3R,4S,5S,6R)-6-(4-хлорфенил)-2-

гидрокси-2-метил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H***-пиран-3ил]фосфонат (77f).** Выход 0.22 г (30%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 183-184°С (МеОН). [α]_D²⁰ = +66.4 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3321 (ср.), 2951 (сл.), 2916 (сл.), 2850 (сл.),



1548 (o.c.), 1492 (сл.), 1454 (сл.), 1415 (сл.), 1373 (сл.), 1323 (сл.), 1271 (сл.), 1228 (o.c.), 1170 (с.), 1116 (сл.), 1093 (ср.), 1024 (o.c.), 950 (ср.), 900 (с.), 856 (ср.), 827 (ср.), 802 (с.), 752 (o. с.), 698 (с.), 669 (сл.), 646 (сл.), 594 (с.), 576 (ср.), 5236 (с.), 460 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.91 с (3H, Me), 2.66 дд (1H, ²*J*_{HP} 18.7 Гц, ³*J*_{HH} 12.4 Гц, H-3), 3.24 д (3H, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, MeO), 3.47 с (1H, OH), 3.59 д (3H, ³*J*_{HP} 10.9 Гц, MeO), 4.10 тд (1H, ³*J*_{HH} 11.9 Гц, ³*J*_{HP} 8.6 Гц, H-4), 4.60 т (1H, ³*J*_{HH} 11.2 Гц, H-5), 5.44 д (1H, ³*J*_{HH} 9.8 Гц, H-6), 7.20-7.31 м (9H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 29.6 с (Me), 44.6 с (C-4), 48.2 д (C-3, ¹*J*_{CP} 138.0 Гц), 51.7 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.6 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 72.2 с (C-6), 94.5 д (C-5, ³*J*_{CP} 15.3 Гц), 97.1 с (C-2), 128.2 с (2CH, аром.), 128.4 с (2CH, аром.), 128.7 с (2CH, аром.), 129.1 с (2CH, аром.), 134.5 с (С, аром.), 135.3 с (С, аром.), 136.6 с (С, аром.). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 26.73. АРРІ-НRMS (m/z): вычислено для С₂₀H₂₃CINO₇P-H₂O·H⁺ [M-H₂O+H]⁺ 438.0867; найдено: 438.0873.

Диметил[(4S,5R)-5-гидрокси-2-метил-4-фенил-4,5-дигидрофуран-

3-ил]фосфонат (78). К раствору 0.100 г (0.32 ммоль) диметил[(2*S*,3*R*)-1нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил]фосфоната (**54f**) в 5 мл *i*-PrOH добавляли 0.104 г (0.32 ммоль) Cs₂CO₃ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривали под вакуумом и добавляли 5 мл



CH₂Cl₂. Органическую фазу промывали водой (3 х 1 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали под вакуумом. Выход 0.09 г (90%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -190.1$ (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3400-3000 (сл.), 2951 (сл.), 2848 (сл.), 1637 (о.с.), 1602 (сл.), 1492 (сл.), 1454

(сл.), 1377 (сл.), 1311 (сл.), 1269 (ср.), 1211 (о.с.), 1186 (с.), 1141 (ср.), 1018 (о.с.), 962 (с.), 920 (ср.), 825 (с.), 804 (с.), 748 (о.с.), 698 (о.с.), 653 (ср.), 636 (ср.), 580 (о.с.), 553 (о.с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.25 с (3H, Me), 3.20 д (3H, ³J_{PH} 11.4 Гц, MeO), 3.47 д (3H, ³J_{PH} 11.4 Гц, MeO), 4.24-4.26 м (1H, H-4), 5.28 д (1H, ³J_{HH} 3.4 Гц, H-5), 7.17-7.24 м (3H, Ph), 7.26-7.31 м (2H, Ph), 7.79 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 14.0 (Me), 51.7 д (MeO, ²J_{CP} 4.7 Гц), 51.8 д (MeO, ²J_{CP} 4.7 Гц), 53.3 д (C-4, ²J_{CP} 10.5 Гц), 98.4 д (C-3, ¹J_{CP} 216.6 Гц), 101.9 д (C-5, ³J_{CP} 12.4 Гц), 127.2 (CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 128.6 (2CH, Ph), 142.2 (C, Ph), 169.3 д (C-2, ²J_{CP} 29.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃) δ , м.д.: 21.51

(25,35)-[4-(диметоксифосфорил)-5-метил-3-фенил-2,3дигидрофуран-2-ил]бензоат (79). К раствору 0.09 г (0.31 ммоль) свежеприготовленного вещества (78) в 5 мл CH₂Cl₂ добавляли 0.034 г (0.34 ммоль) триэтиламина при комнатной температуре. Затем к полученному раствору добавляли порциями 0.05 г (0.37 ммоль) бензоилхлорида при перемешивании в течение 30 мин при



0°С и оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Далее реакционную смесь перемешивали с 5 мл охлажденного льдом насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (3x5 мл). Объединенные органические фазы несколько раз промывали водой, насыщенным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. После отгонки растворителя в вакууме бесцветный продукт чистили методом флэш-хроматографии (элюент: CHCl₃). Выход 0.11 г (95%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.31 с (3H, Me), 2.98 д (3H, ³J_{PH} 11.2 Гц, MeO), 3.23 д (3H, ³J_{PH} 11.2 Гц, MeO), 4.17 уш. с (1H, H-3), 5.50 д (1H, ³J_{HH} 2.8 Гц, H-2), 7.16-7.31 м (6H, Ph), 7.43-7.59 м (3H, Ph), 8.03 д (1H, ³J_{HH} 7.2 Гц, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 с (Me), 51.5 д (MeO, ²J_{CP} 4.8 Гц), 51.7 д (MeO, ²J_{CP} 4.8 Гц), 53.3 д (C-3, ²J_{CP} 9.7 Гц), 99.3 д (C-4, ¹J_{CP} 218.5 Гц), 101.1 д (C-2, ³J_{CP} 12.5 Гц), 127.6 с (CH, Ph), 127.7 с (4CH, Ph), 128.8 с (4CH, Ph), 130.1 с (CH, Ph), 133.9 с (C, Ph), 141.1 с (C, Ph), 165.3 с (C=O), 169.1 д (C-5, ²J_{CP} 29.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 19.67. Вычислено для С₂₀H₂₁O₆P, %: C 61.85, H 5.45. Найдено, %: C 61.89, H 5.49.

Диметил[(2*R*,3*S*,4*S*)-2,6-диметил-3-нитро-4-фенил-3,4дигидро-2*H*-пиран-5-ил] фосфонат (80). К раствору 0.21 г (0.573 ммоль) соединения 77b в 8 мл толуола добавляли 5 мг (0.029 ммоль) *пара*-толуолсульфокислоты и кипятили в течение 2 ч. После растворитель упаривали и продукт выделя флэш-хроматографией



(элюент: CHCl₃). Выход 0.17 г (86%). *dr* 1/-. Желтое масло. [α]²⁰_D = -24.0 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 2987 (сл.), 2953 (сл.), 2848 (сл.), 1620 (с.), 1550 (о.с.), 1494 (сл.), 1456 (ср.), 1381 (сл.), 1354 (сл.), 1249 (с.), 1209 (с.), 1182 (ср.), 1157 (сл.), 1112 (сл.), 1020 (о.с.), 925 (сл.), 910 (сл.), 887 (сл.), 821 (с.), 802 (с.), 754 (с.), 721 (ср.), 700 (с.), 596 (с.), 584 (ср.), 559 (ср.), 511 (ср.), 484 (сл.).

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.35 д (3H, ³*J*_{HH} 6.2 Гц, CH<u>Me</u>), 2.25 с (3H, =C<u>Me</u>), 3.25 д (3H, ³*J*_{HP} 11.1 Гц, MeO), 3.51 д (3H, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, MeO), 4.26-4.31 м (1H, H-4, 1H, H-2), 4.48 т (1H, ³*J*_{HH} 9.3 Гц, H-3), 7.15-7.33 м (5H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 17.2 с (CH<u>Me</u>), 20.1 д (Me, ³*J*_{CP} 2.2 Гц), 46.4 д (C-4, ²*J*_{CP} 9.1 Гц), 51.9 д (MeO, ²*J*_{CP} 6.0 Гц), 52.0 (MeO, ²*J*_{CP} 6.0 Гц), 72.7 с (C-2), 93.4 д (C-3, ³*J*_{CP} 11.8 Гц), 99.1 д (C-5, ¹*J*_{CP} 203.3 Гц), 127.8 с (CH, Ph), 127.9 с (2CH, Ph), 128.7 с (2CH, Ph), 139.1 с (С, Ph), 165.3 д (C-6, ²*J*_{CP} 24.1 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 21.79. АРРІ-НRMS (m/z): вычислено для C₁₅H₂₀NO₆P·H⁺ [M+H]⁺ 342.1101; найдено: 342.1106.

3.6 Асимметрический синтез 4,5-дигидрофуранов 5-экзо-тет-циклизацией

3.6.1 Асимметрическое присоединение по Михаэлю адамантилсодержащих 1,3дикарбонильных соединений и β-кетоэфиров, β-кетофосфонатов к α-бромнитроолефинам

Общая методика проведения реакции Михаэля 1,3-дикарбонильных соединений, β кетоэфиров и β -кетофосфонатов с α -бромнитроолефинами в присутствии комплекса Ni(II). К раствору 2.20 ммоль 1,3-дикарбонильных соединений 14, 90, 94, 104, β -кетоэфира 95, β -кетофосфоната 52b и 2.20 ммоль α -бромнитроолефина 99-103 в 2 мл толуола добавляли 0.036 г (0.044 ммоль) комплекса никеля(II) (R,R)-8. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем упаривали в вакууме. Протекание реакции контролировали методом TCX (элюент: CHCl₃/MeOH 98/2). Продукты реакции 105 b,c,i очищали перекристаллизацией из MeOH, продукты 105g,h из толуола, продукты реакции 105a,d,e,f,j очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: CCl₄). Диастереомерный состав продуктов реакции определяли методом ЯМР ¹Н.

3-[(1*S***)-2-Бром-2-нитро-1-фенилэтил]пентан-2,4-дион (105а).** Выход 0.68 г (95%). Желтое масло. [α]²⁰_D = +126.1 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* **I** : **II** 1.1 : 1.0. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.89 с (3Н, Ме, **I**-диастереомер), 1.91 с (3Н, Ме, **II**-диастереомер), 2.31 с (3Н, Ме, **I**- диастереомер), 2.32 с (3Н, Ме, **II**-диастереомер), 4.35 дд (1Н, ³J_{HH} 10.4 Гц, ³J_{HH} 5.6 Гц, <u>CH</u>Ph, **I**-



диастереомер), 4.55-4.66 м (1H, <u>CH</u>Ac₂, **I**-диастереомер, 1H, <u>CH</u>Ac₂ **II**-диастереомер, 1H, <u>CH</u>Ph, **II**-диастереомер), 6.39 д (1H, ³*J*_{HH} 5.6 Гц, <u>CH</u>Br, **I**-диастереомер), 6.52 д (1H, ³*J*_{HH} 5.6 Гц, <u>CH</u>Br, **II**-диастереомер), 7.12-7.31 м (5H, аром., **I**-диастереомер, 5H, аром., **II**-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 29.4 (Ме, **I**-диастереомер), 29.5 (Ме, **II**-диастереомер), 30.5 (Ме, **I**диастереомер), 30.7 (Ме, **II**-диастереомер), 48.2 (<u>CH</u>Ph, **I**-диастереомер), 50.1 (<u>CH</u>Ph, **II**диастереомер), 70.5 (<u>CH</u>Ac₂, **I**-диастереомер), 71.9 (<u>CH</u>Ac₂, **II**-диастереомер), 83.1 (<u>CH</u>Br, **I**диастереомер), 86.2 (<u>CH</u>Br, **II**-диастереомер), 127.3 (аром.), 129.0 (аром.), 129.1 (аром.), 129.2 (аром.), 129.4 (аром.), 129.5 (аром.), 129.6 (аром.), 131.9 (аром.), 132.9 (аром.), 199.9 (С=О, **I**диастереомер), 200.6 (С=О, **II**-диастереомер), 201.1 (С=О, **I**-диастереомер), 201.5 (С=О, **II**- диастереомер). Вычислено для С₁₃H₁₄BrNO₄, %: С 47.58, Н 4.30, N 4.27. Найдено, %: С 47.64, Н 4.33, N 4.36.

1-(Адамантан-1-ил)-2-[(1S)-2-бром-2-нитро-1-фенилэтил] бутан-1,3-дион (105b). Выход 0.55 г (56%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 156-157°С (МеОН). [α]²⁰_D = -39.8 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* **I** : **II** 5.0 : 1.0. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.48-1.66 м (12H, Ad, **I**-диастереомер, 12H, Ad, **II**-

диастереомер), 1.93 уш. с (3H, Ad, I-диастереомер, 3H, Ad, II-диастереомер), 2.29 с (3H, Me, Iдиастереомер, 3H, Me, II-диастереомер), 4.30-4.31 м (1H, <u>CH</u>Ph, II-диастереомер), 4.58-4.62 м (1H, <u>CH</u>Ph, I-диастереомер), 4.83 д (1H, ³ $J_{\rm HH}$ 10.4 Гц, <u>CH</u>Ac, I-диастереомер), 4.95 д (1H, ³ $J_{\rm HH}$ 10.0 Гц, <u>CH</u>Ac, II-диастереомер), 6.34 д (1H, ³ $J_{\rm HH}$ 5.2 Гц, <u>CH</u>Br, I-диастереомер), 6.44 д (1H, ³ $J_{\rm HH}$ 6.4 Гц, <u>CH</u>Br, II-диастереомер), 7.17-7.33 м (5H, аром., I-диастереомер), 6.44 д (1H, ³ $J_{\rm HH}$ 6.4 Гц, <u>CH</u>Br, II-диастереомер), 7.17-7.33 м (5H, аром., I-диастереомер), 27.8 (3CH, Ad, II-диастереомер). 29.3 (Me, I-диастереомер), 30.5 (Me, II-диастереомер), 36.1 (3CH₂, Ad, Iдиастереомер), 36.3 (3CH₂, Ad, II-диастереомер), 38.1 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 38.4 (3CH₂, Ad, II-диастереомер), 48.1 (C, Ad, II-диастереомер), 48.3 (C, Ad, I-диастереомер), 50.2 (<u>CH</u>Ph, Iдиастереомер), 52.7 (<u>CH</u>Ph, II-диастереомер), 85.2 (<u>CH</u>Br, I-диастереомер), 128.7 (аром.), 128.9 (аром.), 129.2 (аром.), 129.7 (аром.), 129.9 (аром.), 133.2 (аром.), 133.7 (аром.), 201.3 (C=O, IIдиастереомер). 201.7 (C=O, II-диастереомер), 207.2 (C=O, I-диастереомер), 208.3 (C=O, IIдиастереомер). Вычислено для C₂₂H₂₆BrNO₄, %: C 58.94, H 5.85, N 3.12. Найдено, %: C 58.99, H 5.91, N 3.21.

1-(Адамантан-1-ил)-2-[(1S)-2-бром-2-нитро-1-(*п***-толил)этил] бутан-1,3-дион (105с).** Выход 0.71 г (70%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 95.1-96.4°С. [α]²⁰_D = -20.2 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* **I** : **II** 1.6 : 1.0. Спектр ИК, см⁻¹: 2904 (с.), 2850 (ср.), 1714 (ср.), 1681 (о.с.), 1566 (о.с.), 1514 (сл.), 1452 (сл.), 1350 (с.), 1259 (с.), 1168 (ср.), 1020 (с.), 812 (о.с.), 796



Aď

Me

(o.c.), 659 (сл.), 634 (сл.), 534 (o.c.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.67-1.73 м (6H, Ad, Iдиастереомер, 6H, Ad, II-диастереомер), 1.79 с (3H, Me, I-диастереомер), 1.82 с (3H, Me, IIдиастереомер), 1.86-1.89 м (6H, Ad, I-диастереомер, 6H, Ad, II-диастереомер), 2.07 уш. с (3H, Ad, I-диастереомер, 3H, Ad, II-диастереомер), 2.29 с (3H, Me, I-диастереомер), 2.30 с (3H, Me, II-диастереомер), 4.32 дд (1H, ³*J*_{HH} 10.3 Гц, ³*J*_{HH} 5.0 Гц, <u>CH</u>Ar, I-диастереомер), 4.65 дд (1H, ³*J*_{HH} 11.2 Гц, ³*J*_{HH} 4.0 Гц, <u>CH</u>Ar, II-диастереомер), 4.79 д (1H, ³*J*_{HH} 11.0 Гц, <u>CH</u>Ac, I-диастереомер), 4.92 д (1H, ³*J*_{HH} 10.3 Гц, <u>CH</u>Ac, II-диастереомер), 6.24-6.27 м (1H, <u>CH</u>Br, I-диастереомер, 1H, <u>CH</u>Br, II-диастереомер), 7.04-7.13 м (4H, аром., I-диастереомер, 4H, аром., II-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 21.3 (Me, I-диастереомер, Me, II-диастереомер), 27.9 (3CH, Ad, I-диастереомер), 28.0 (3СН, Ad, II-диастереомер), 28.2 (Ме, I-диастереомер), 28.6 (Ме, IIдиастереомер), 36.2 (3СН₂, Ad, I-диастереомер), 36.3 (3СН₂, Ad, II-диастереомер), 38.4 (3СН₂, Ad, I-диастереомер), 38.6 (3СН₂, Ad, II-диастереомер), 48.6 (С, Ad, II-диастереомер), 48.7 (С, Ad, I-диастереомер), 49.2 (<u>CH</u>Ar, I-диастереомер), 51.1 (<u>CH</u>Ar, II-диастереомер), 64.7 (<u>CH</u>Ac, IIдиастереомер), 66.0 (<u>CH</u>Ac, I-диастереомер), 83.5 (<u>CH</u>Br, II-диастереомер), 86.6 (<u>CH</u>Br, Iдиастереомер), 128.2 (аром.), 129.3 (аром.), 129.6 (аром.), 129.7 (аром.), 129.8 (аром.), 139.3 (аром.), 139.4 (аром.), 200.5 (С=О, I-диастереомер), 201.4 (С=О, II-диастереомер), 208.8 (С=О, Iдиастереомер), 209.2 (С=О, II-диастереомер). Вычислено для С₂₃Н₂₈BrNO₄, %: С 59.74, Н 6.10, N 3.03. Найдено, %: С 59.83, Н 6.15, N 3.18.

1-(Адамантан-1-ил)-2-[(1S)-2-бром-1-(4-метоксифенил)-2нитроэтил]бутан-1,3-дион (105d). Выход 0.75 г (71%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -2.2$ (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* **I** : **II** : **III** : **IV** 3.7 : 2.4 : 1.1 : 1.0. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.50-1.56 м (12H, Ad, **II**диастереомер), 1.63-1.76 м (12H, Ad, **I**-диастереомер), 1.79 с (3H, Me,



I-диастереомер), 1.82 с (3H, Me, II-диастереомер), 1.85-1.88 м (12H, Ad, III-диастереомер, 12H, Ad, IV-диастереомер), 1.94 уш. с (3H, Ad, III-диастереомер, 3H, Ad, IV-диастереомер), 2.07 уш. с (3H, Ad, I-диастереомер, 3H, Ad, II-диастереомер), 2.25 с (3H, Me, III-диастереомер), 2.28 (3H, Ме, **IV**-диастереомер), 3.76 с (3H, MeO, **I**, **II**, **III**, **IV**-диастереомер), 4.21-4.26 м (1H, CHAr, **III**диастереомер), 4.30 дд (1H, ³*J*_{HH} 10.8 Гц, ³*J*_{HH} 4.8 Гц, CHAr, **II**-диастереомер), 4.55 дд (1H, ³*J*_{HH} 10.8 Гц, ³ J_{HH} 5.2 Гц, СНАг, **IV**-диастереомер), 4.63 дд (1Н, ³ J_{HH} 10.8 Гц, ³ J_{HH} 6.0 Гц, СНАг, **I**диастереомер), 4.75-4.80 м (1H, CHAc, I, III, IV-диастереомер), 4.90 д (1H, ³J_{HH} 9.6 Гц, CHAc, **ІІ**-диастереомер), 6.24-6.25 м (1H, CHBr, **І**-диастереомер, 1H, CHBr, **ІІ**-диастереомер), 6.29 д (1H, ³*J*_{HH} 5.2 Гц, CHBr, III-диастереомер), 6.39 д (1H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, CHBr, IV-диастереомер), 6.78-6.89 м (4H, аром., I-диастереомер), 7.07-7.12 м (4H, аром., III-диастереомер, 4H, аром., IVдиастереомер), 7.17-7.19 м (4H, аром., **II**-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 27.7 (3CH, Ad), 27.8 (3CH, Ad), 27.9 (3CH, Ad), 28.0 (Ме, І-диастереомер), 28.6 (Ме, ІІдиастереомер), 29.2 (Ме, Ш-диастереомер), 30.4 (Ме, IV-диастереомер), 36.1 (3СН₂, Ad, IVдиастереомер), 36.2 (3CH₂, Ad, III-диастереомер), 36.3 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 36.4 (3CH₂, Ad, II-диастереомер), 38.1 (3CH₂, Ad, III-диастереомер), 38.4 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 38.5 (3CH₂, Ad, **II**-диастереомер), 48.1 (3CH₂, Ad, **III**-диастереомер), 48.3 (3CH₂, Ad, **IV**диастереомер), 48.6 (С, Ad, II-диастереомер), 48.7 (С, Ad, I-диастереомер), 48.8 (МеО, Iдиастереомер), 49.6 (MeO, III-диастереомер), 50.7 (MeO, II-диастереомер), 51.9 (MeO, IVдиастереомер), 55.3 (<u>CH</u>Ar), 64.3 (<u>CH</u>Ac, **III**-диастереомер), 64.7 (<u>CH</u>Ac, **II**-диастереомер), 65.3 (СНАс, IV-диастереомер), 66.0 (СНАс, I-диастереомер), 82.4 (СНВг, III-диастереомер), 83.6 (СНВг, II-диастереомер), 85.6 (СНВг, IV-диастереомер), 86.8 (СНВг, I-диастереомер), 114.0

(аром.), 114.4 (аром.), 114.4 (аром.), 123.0 (аром.), 124.0 (аром.), 124.9 (аром.), 125.2 (аром.), 130.9 (аром.), 131.0 (аром.), 160.0 (аром.), 160.1 (аром.), 160.2 (аром.), 160.3 (аром.), 200.5 (С=О, І-диастереомер), 201.4 (С=О, ІІ-диастереомер), 201.5 (С=О, ІІІ-диастереомер), 201.9 (С=О, ІІІдиастереомер), 207.2 (С=О, ІІІ-диастереомер), 208.6 (С=О, ІІІ-диастереомер), 208.8 (С=О, Ідиастереомер), 209.2 (С=О, ІІ-диастереомер). Вычислено для С₂₃H₂₈BrNO₅, %: С 57.75, Н 5.90, N 2.93. Найдено, %: С 57.82, Н 5.93, N 3.08.

1-(Адамантан-1-ил)-2-[(1*S***)-2-бром-1-(4-фторфенил)-2нитроэтил]бутан-1,3-дион (105е).** Выход 0.66 г (64%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 60-61°С. [α]²⁰_D = -5.3 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* **I** : **II : III : IV** 4.1 : 3.9 : 2.1 : 1.0. Спектр ИК, см⁻¹: 2902 (с.), 2850 (ср.), 1712 (ср.), 1685 (о.с.), 1608 (ср.), 1570 (о.с.), 1510 (о.с.), 1452 (ср.), 1365 (ср.), 1350 (ср.),



1228 (с.), 1172 (с.), 1163 (с.), 1105 (сл.), 1051 (сл.), 1001 (с.), 966 (ср.), 931 (сл.), 883 (сл.), 831 (ср.), 808 (с.), 759 (ср.), 746 (ср.), 696 (с.), 540 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.49-1.77 м (12H, Ad, I, II, III, IV-диастереомер), 1.81 с (3H, Me, IV-диастереомер), 1.83 с (3H, Me, IIIдиастереомер), 1.85 уш. с (3H, Ad, II-диастереомер), 1.88 уш. с (3H, Ad, III-диастереомер), 1.95 уш. с (3H, Ad, I-диастереомер), 2.07 уш. с (3H, Ad, IV-диастереомер), 2.28 уш. с (3H, Me, IIдиастереомер), 2.30 уш. с (3H, Me, I-диастереомер), 4.27-4.33 м (1H, CHAr, III-диастереомер, 1H, CHAr, **IV**-диастереомер), 4.60 дд (1H, ³*J*_{HH} 10.8 Гц, ³*J*_{HH} 4.8 Гц, CHAr, **II**-диастереомер), 4.66 дд (1H, ³*J*_{HH} 10.8 Гц, ³*J*_{HH} 4.0 Гц, <u>CH</u>Ar, **I**-диастереомер), 4.74-4.79 м (1H, CHAc, **I**-диастереомер, 1Н, СНАс, Ш-диастереомер), 4.90-4.93 м (1Н, СНАс, И-диастереомер, 1Н, СНАс, IVлиастереомер), 6.25 (1H, ³*J*_{HH} 4.0 Гц, CHBr, **III**-лиастереомер), 6.28-6.31 м (1H, CHBr, **I**диастереомер, 1H, CHBr, IV-диастереомер), 6.40 д (1H, ${}^{3}J_{HH}$ 6.8 Гц, CHBr, II-диастереомер), 6.95-7.02 м (аром.), 7.15-7.20 м (аром.), 7.25-7.29 м (аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 27.7 (3CH, Ad, I-диастереомер), 27.8 (3CH, Ad, II-диастереомер), 27.8 (3CH, Ad, III-диастереомер), 27.9 (3CH, Ad, IV-диастереомер), 28.2 (Ме, III-диастереомер), 28.7 (Ме, IV-диастереомер), 29.3 (Ме, І-диастереомер), 30.5 (Ме, ІІ-диастереомер), 36.1 (3СН₂, Ad, І-диастереомер), 36.2 (3СН₂, Ad, II-диастереомер), 36.3 (3CH₂, Ad, III-диастереомер), 38.1 (3CH₂, Ad, IV-диастереомер), 38.4 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 38.5 (3CH₂, Ad, II-диастереомер), 38.5 (3CH₂, Ad, IIIдиастереомер), 48.1 (3CH₂, Ad, **IV**-диастереомер), 48.2 (С, Ad, **I**-диастереомер), 48.6 (С, Ad, **IV**диастереомер), 48.7 (СНАг, II-диастереомер), 49.5 (СНАг, I-диастереомер), 50.7 (СНАг, IVдиастереомер), 51.9 (СНАг, III-диастереомер), 64.1 (СНАс, II-диастереомер), 64.5 (СНАс, IVдиастереомер), 65.3 (СНАс, І-диастереомер), 65.9 (СНАс, Ш-диастереомер), 82.1 (СНВг, ІІдиастереомер), 83.1 (<u>CH</u>Br, IV-диастереомер), 85.2 (<u>CH</u>Br, I-диастереомер), 86.4 (<u>CH</u>Br, IIIдиастереомер), 115.8 д (СН, ²*J*_{CF} 42.9 Гц, аром.), 116.0 д (СН, ²*J*_{CF} 22 Гц, аром.), 115.8 (аром.), 127.2 д (СН, ⁴*J*_{CF} 3.8 Гц, аром.), 128.1 д (СН, ⁴*J*_{CF} 2.8 Гц, аром.), 129.0 д (СН, ⁴*J*_{CF} 2.8 Гц, аром.),

129.4 д (СН, ⁴*J*_{CF} 3.8 Гц, аром.), 131.5 д (СН, ³*J*_{CF} 7.6 Гц, аром.), 131.7 д (СН, ³*J*_{CF} 9.5 Гц, аром.), 131.6 (аром.), 162.9 д (С, ¹*J*_{CF} 247.9 Гц, аром.), 163.1 д (С, ¹*J*_{CF} 247 Гц, аром.), 163.3 д (С, ¹*J*_{CF} 247.9 Гц, аром.), 200.2 (С=О, Ш-диастереомер), 201.0 (С=О, І-диастереомер), 201.2 (С=О, ІVдиастереомер), 201.5 (С=О, ІІ-диастереомер), 206.9 (С=О, І-диастереомер), 208.3 (С=О, ІІдиастереомер), 208.5 (С=О, ІІІ-диастереомер), 209.0 (С=О, ІV-диастереомер). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃) δ, м.д.: -111.3 (ІІІ-диастереомер), -111.4 (ІV-диастереомер), -111.7 (І-диастереомер), -111.8 (ІІ-диастереомер). Вычислено для С₂₂H₂₅BrFNO₄, %: С 56.66, Н 5.40, N 3.00. Найдено, %: С 56.71, Н 5.44, N 3.19.

1-(Адамантан-1-ил)-2-[(1S)-2-бром-1-(5-бромфуран-2-ил)-2нитроэтил]бутан-1,3-дион (105f). Выход 0.45 г (40%). Желтое масло. [α]_D²⁰ = +66.0 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* **I** : **II** 1.5 : 1.0. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.66-1.86 м (12H, Ad, **I**-диастереомер, 12H, Ad, **II**-диастереомер), 1.95 с (3H, Me, **I**-диастереомер), 1.98 с (3H, Me, **II**-диастереомер), 2.07



уш. с (3H, Ad, I-диастереомер, 3H, Ad, II-диастереомер), 4.31 дд (1H, ${}^{3}J_{HH}$ 9.6 Гц, ${}^{3}J_{HH}$ 4.8 Гц, <u>CH</u>Ar, I-диастереомер), 4.72-4.78 м (1H, <u>CH</u>Ar, II-диастереомер, 1H, <u>CH</u>Ac, II-диастереомер), 4.88 д (1H, ${}^{3}J_{HH}$ 9.6 Гц, <u>CH</u>Ac, I-диастереомер), 6.14 д (1H, ${}^{3}J_{HH}$ 3.2 Гц, аром., I-диастереомер), 6.23-6.26 м (1H, <u>CH</u>Br, I-диастереомер, 2H, II-диастереомер, аром.), 7.25 д (1H, ${}^{3}J_{HH}$ 0.4 Гц, <u>CH</u>Br, II-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.7 (3CH, Ad, II-диастереомер), 27.8 (3CH, Ad, I-диастереомер), 28.8 (Ме, II-диастереомер), 29.4 (Ме, I-диастереомер), 36.2 (3CH₂, Ad, II-диастереомер), 36.3 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 38.3 (3CH₂, Ad, II-диастереомер), 48.1 (C, Ad, I-диастереомер), 48.3 (C, Ad, II-диастереомер), 45.9 (<u>CH</u>Ar, I-диастереомер), 48.1 (C, Ad, I-диастереомер), 83.4 (<u>CH</u>Br, II-диастереомер), 112.7 (аром., I-диастереомер), 114.7 (аром., II-диастереомер), 115.0 (аром., II-диастереомер), 123.2 (<u>CB</u>r, аром., I-диастереомер), 123.4 (<u>CB</u>r, аром., II-диастереомер), 148.1 (аром., I-диастереомер), 199.8 (C=O, II-диастереомер), 200.6 (C=O, I-диастереомер), 207.6 (C=O, II-диастереомер), 208.2 (C=O, I-диастереомер). Вычислено для C₂₀H₂₃Br₂NO₅, %: C 46.44, H 4.48, N 2.71. Найдено, %: C 46.50, H 4.52, N 2.73.

[(1*S*)-2-бром-2-нитро-1-фенилэтил]-1,3-дифенилпропан-1,3-дион (105g). Выход 0.58 г (58%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 163-164°С (толуол). [α]_D²⁰ = +35.2 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* I : II 1.3 : 1.0. Спектр ИК, см⁻¹: 3061 (сл.), 3008 (сл.), 1689 (о.с.), 1666 (ср.), 1597 (ср.), 1562 (о.с.), 1494 (ср.), 1448 (ср.), 1352 (ср.), 1274 (с.), 1244 (о.с.), 1178 (с.), 977 (с.), 958 (о.с.), 927 (с.), 846 (ср.), 758 (с.), 740 (с.), 702 (о.с.), 682 (о.с.), 551 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 4.67 дд (1H, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, СНРһ, І-диастереомер), 5.05 дд (1H, ³*J*_{HH} 10.4 Гц, ³*J*_{HH} 5.2 Гц, CHPh, II-диастереомер), 6.09 д (1H, ³*J*_{HH} 10.4 Гц, <u>СН</u>Вz₂, **II**-диастереомер), 6.27 д (1H, ³*J*_{HH} 8.8 Гц, <u>СН</u>Вz₂, **I**-диастереомер), 6.80 д (1H, <u>СН</u>Вг, ³*J*_{HH} 5.2 Гц, **I**-диастереомер, 1H, <u>СН</u>Вг, **II**-диастереомер), 7.28-7.48 м (10H, аром., **I**-диастереомер, 10H, аром., **II**-диастереомер), 7.54-7.58 м (1H, аром., **I**-диастереомер, 1H, аром., **II**-диастереомер), 7.70-7.74 м (2H, аром., **I**-диастереомер, 2H, аром., **II**-диастереомер), 7.98 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 7.6 Гц, **I**-диастереомер), 8.04 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 7.6 Гц, **II**-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 50.3 (<u>CH</u>Ph, **II**-диастереомер), 52.2 (<u>CH</u>Ph, **I**-диастереомер), 59.2 (<u>CHBz₂</u>, **I**-диастереомер), 61.1 (<u>CHBz₂</u>, **II**-диастереомер), 83.0 (<u>CH</u>Br, **I**-диастереомер), 85.9 (<u>CHB</u>r, **II**-диастереомер), 128.5 (аром.), 128.6 (аром.), 128.7 (аром.), 128.8 (аром.), 128.9 (аром.), 129.0 (аром.), 129.1 (аром.), 129.2 (аром.), 129.8 (аром.), 130.0 (аром.), 132.4 (аром.), 132.7 (аром.), 133.7 (аром.), 133.8 (аром.), 134.2 (аром.), 134.4 (аром.), 135.9 (аром.), 136.0 (аром.), 136.3 (аром.), 192.6 (С=О, **II**-диастереомер), 193.4 (С=О, **II**-диастереомер), 193.9 (С=О, **II**-диастереомер), 194.1 (С=О, **I**-диастереомер). Вычислено для С₂₃H₁₈BrNO₄, %: C 61.08, H 4.01, N 3.10. Найдено, %: C 61.12, H 4.05, N 3.29.

1-(Адамантан-1-ил)-2-[(15)-2-бром-2-нитро-1-фенилэтил]-3-

фенилпропан-1,3-дион (105h). Выход 0.39 г (35%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 192-193°С (толуол). [α]_D²⁰ = +187.3 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 2904 (с.), 2852 (ср.), 1701 (о.с.), 1660 (ср.), 1593 (сл.), 1558 (о.с.), 1494 (сл.), 1454 (ср.), 1267 (о.с.), 1193 (ср.), 1153 (ср.), 1083 (сл.), 997 (ср.), 972

(ср.), 931 (сл.), 802 (сл.), 767 (сл.), 727 (ср.), 659 (о.с.), 651 (ср.), 542 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.56-1.68 м (6H, Ad), 1.79 уш. с (6H, Ad), 1.96 уш. с (3H, Ad), 4.76 дд (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц, ³J_{HH} 5.2 Гц, <u>CH</u>Ph), 5.57 д (1H, ³J_{HH} 9.6 Гц, <u>CH</u>Bz), 6.71 д (1H, ³J_{HH} 5.2 Гц, <u>CH</u>Br), 7.06 с (3H, аром.), 7.22-7.49 м (6H, аром.), 7.60 д (1H, ³J_{HH} 7.6 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.9 (3CH, Ad), 36.2 (3CH₂, Ad), 38.7 (3CH₂, Ad), 47.9 (C, Ad), 50.6 (<u>CH</u>Ph), 59.1 (<u>CH</u>Bz), 85.9 (<u>CH</u>Br), 128.4 (2CH, Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.9 (2CH, Ph), 129.8 (CH, Ph), 132.2 (C, Ph), 133.7 (CH, Ph), 136.4 (C, Ph), 192.9 (<u>C</u>(O)Ph), 208.3 (<u>C</u>(O)Ad). Вычислено для C₂₇H₂₈BrNO₄, %: C 63.53, H 5.53, N 2.74. Найдено, %: C 63.56, H 5.57, N 2.77.

Этил-(3S)-2-[(адамантан-1-карбонил]-4-бром-4-нитро-3фенилбутаноат (105і). Выход 0.42 г (40%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 136-138°С (MeOH). [α]_D²⁰ = -19.6 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* I : II 1.6 : 1.0. Спектр ИК, см⁻¹: 2904 (с.), 2852 (ср.), 1739 (о.с.), 1693 (ср.), 1568 (о.с.), 1494 (сл.), 1454

(ср.), 1344 (ср.), 1242 (с.), 1155 (с.), 1138 (с.), 1016 (ср.), 995 (с.), 840 (сл.), 758 (ср.), 698 (о.с.), 574 (ср.), 545 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.16 т (3H, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, Ме, **П**-диастереомер), 1.27 т (3H, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, Ме, **I**-диастереомер), 1.51-1.65 м (12H, **I**-диастереомер, Ad, 12H, **II**диастереомер, Ad), 1.92 уш. с (3H, **I**-диастереомер, Ad, 3H, **II**-диастереомер, Ad), 4.06-4.09 м (2H, O<u>CH</u>₂CH₃, **II**-диастереомер), 4.23 к (2H, ³*J*_{HH} 7.4 Гц, O<u>CH</u>₂CH₃, **I**-диастереомер), 4.24-4.28 м (1H, <u>СН</u>Рh, **II**-диастереомер), 4.61-4.62 м (1H, <u>CH</u>Ph, **I**-диастереомер, 1H, <u>CH</u>CO₂Et, **I**диастереомер), 4.73 д (1H, <u>CH</u>CO₂Et, ³*J*_{HH} 10.0 Гц, **II**-диастереомер), 6.68-6.70 м (1H, <u>CH</u>Br, **I**диастереомер), 1H, <u>CH</u>Br, **II**-диастереомер), 7.22-7.29 м (5H, аром., **I**-диастереомер, 5H, аром., **II**диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (Ме, **II**-диастереомер), 14.1 (Ме, **I**диастереомер), 27.8 (3CH₂, Ad, **II**-диастереомер), 27.9 (3CH₂, Ad, **I**-диастереомер), 36.2 (3CH₂, Ad, **I**-диастереомер), 36.3 (3CH₂, Ad, **II**-диастереомер), 38.1 (3CH₂, Ad, **I**-диастереомер), 38.4 (3CH₂, Ad, **II**-диастереомер), 47.7 (С, Ad, **I**-диастереомер, С, Ad, **II**-диастереомер), 49.4 (<u>CH</u>Ph, **I**-диастереомер), 51.9 (<u>CH</u>Ph, **II**-диастереомер), 55.4 (<u>CH</u>CO₂Et, **II**-диастереомер), 55.9 (<u>CH</u>CO₂Et, **I**-диастереомер), 62.2 (O<u>CH</u>₂CH₃, **I**-диастереомер), 62.4 (O<u>CH</u>₂CH₃, **II**-диастереомер), 82.6 (<u>CH</u>Br, **I**-диастереомер), 129.0 (аром., **II**-диастереомер), 128.6 (аром., **I**-диастереомер), 128.7 (аром., **II**-диастереомер), 130.0 (аром., **II**-диастереомер), 133.3 (аром., **I**-диастереомер), 133.7 (аром., **II**-диастереомер), 167.1 (<u>CO</u>₂Et, **I**-диастереомер), 167.4 (CO₂Et, **II**-диастереомер), 206.5 (C(O)Ad, **I**-диастереомер), 207.7 (C(O)Ad, **II**-диастереомер). Вычислено для C₂₃H₂₈BrNO₅, %: C 57.75, H 5.90, N 2.93. Найдено, %: C 57.84, H 5.95, N 3.01.

Диметил[(3*R*)-4-бром-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбутан-2ил]фосфонат (105j). Выход 0.58 г (58%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 137-139°С (MeOH). [α]²⁰_D = -35.5 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* I : II : III : IV 23 : 22 : 3 : 1. Спектр ИК, см⁻¹: 1668 (с.), 1564 (о.с.), 1494 (сл.), 1352 (сл.), 1273 (ср.), 1242 (о.с.), 1205 (ср.), 1155 (ср.), 1028 (о.с.), 981 (с.), 869 (ср.), 821



(с.), 767 (с.), 702 (о.с.), 682 (с.), 599 (ср.), 528 (о.с.). Спектральные данные для **I**- и **II**диастереомера. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.19 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO, **I**-диастереомер), 3.27 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO, **I**-диастереомер), 3.73 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO, **II**-диастереомер), 3.86 д (3H, ³J_{HP} 11.2 Гц, MeO, **II**-диастереомер), 4.78-4.95 м (2H, <u>CH</u>Bz, <u>CH</u>Ph, **I**-диастереомер, 2H, <u>CH</u>Bz, <u>CH</u>Ph, **II**-диастереомер), 6.44-6.48 м (1H, <u>CH</u>NO₂, **I**-диастереомер), 7.10-7.78 м (16H, аром., **I**- и **II**-диастереомер, 1H, <u>CH</u>NO₂, **II**-диастереомер), 7.79 д (1H, ³J_{HH} 7.2 Гц, аром., **I**диастереомер), 8.10 д (1H, ³J_{HH} 7.2 Гц, аром., **II**-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 48.4 д (<u>CH</u>Ph, ²J_{CP} 3.8 Гц, **I**-диастереомер), 50.7 д (<u>CH</u>PO(OMe)₂, ¹J_{CP} 128 Гц, **II**-диастереомер), 53.3 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц, **I**-диастереомер), 53.4 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц, **I**-диастереомер), 53.8 д (MeO, ²J_{CP} 7.6 Гц, **II**-диастереомер), 54.4 д (MeO, ²J_{CP} 6.7 Гц, **II**-диастереомер), 86.9 д (<u>CH</u>NO₂, ³J_{CP} 19.2 Гц, **I**-диастереомер), 88.5 д (<u>CH</u>NO₂, ³J_{CP} 19.2 Гц, **II**-диастереомер), 128.4 (аром.), 128.5 (аром.), 128.8 (аром.), 128.9 (аром.), 129.0 (аром.), 129.3 (аром.), 129.4 (аром.), 129.8 (аром.), 130.0 (аром.), 130.1 (аром.), 132.2 (аром.), 132.8 д (CO)Ph, ²J_{CP} 5.7 Гц, **I**-диастереомер), 194.3 д (C(O)Ph, ²*J*_{CP} 5.7 Гц, **II**-диастереомер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *δ*, м.д.: 21.28 (**II**-диастереомер), 21.59 (**III**-диастереомер), 21.92 (**I**-диастереомер), 22.29 (**IV**-диастереомер). Вычислено для C₁₈H₁₉BrNO₆P, %: C 47.39, H 4.20, N 3.07. Найдено, %: C 47.44, H 4.27, N 3.18.

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

Общая методика синтеза 4,5-дигидрофуранов 106а-j. К раствору 0.94 ммоль соединения 105а-j в 5 мл ацетонитрила добавляли 0.94 ммоль DMAP. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем промывали раствором хлорида аммония (3х5 мл). Водный слой экстрагировали CHCl₃ (3х20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CCl₄).

Однореакторный метод синтеза 4,5-дигидрофуранов 106а и 106g. К раствору 2.2 ммоль β -дикетона 14, 104, 2.2 ммоль α -бромнитроалкена 99 в 2 мл толуола добавляли 0.036 г (0.044 ммоль) бис[(1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-дибензилциклогексан-1,2-диамин- $\kappa^2 N$,*N*'](дибромо) никеля (8) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем к этой реакционной среде добавляли 0.27 г (2.2 ммоль) DMAP и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь промывали раствором хлорида аммония (3х20 мл). Водный слой экстрагировали CHCl₃ (3х20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CCl₄).

1-[(4R,5R)-2-Метил-5-нитро-4-фенил-4,5-дигидрофуран-3-

ил]этан-1-он (106а). По общей методике: выход 0.13 г (56%), dr 1/-, 94% ee. По методике однореакторного синтеза: выход 0.26 г (49%), dr 1/-, 94% ee. Бесцветные кристаллы; т. пл. 70.2-72.3°С (ССІ4). [α]_D²⁰ = -199.4 (c



1.0, СНСІ₃). Спектр ИК, см⁻¹: 1631 (o.c.), 1577 (o.c.), 1568 (o.c.), 1489 (сл.), 1375 (o.c.), 1348 (с.), 1317 (ср.), 1219 (o.c.), 1209 (o.c.), 1178 (o.c.), 1091 (с.), 1049 (с.), 1006 (с.), 935 (с.), 759 (с.), 705 (o.c.), 694 (o.c.), 650 (ср.), 623 (ср.), 603 (ср.), 542 (ср.), 501 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCI₃) *δ*, м.д.: 2.01 с (3H, Me), 2.52 д (3H, ³*J*_{HH} 1.2 Гц, Me), 4.65 с (1H, H-4), 5.72 д (1H, ³*J*_{HH} 2.0 Гц, H-5), 7.21-7.26 м (2H, аром.), 7.31-7.40 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCI₃) *δ*, м.д.: 14.6 (Me), 29.8 (<u>Me</u>C(O)), 56.4 (C-4), 109.6 (C-5), 115.7 (C-3), 127.2 (2CH, аром.), 128.8 (CH, аром.), 129.6 (2CH, аром.), 137.6 (С, аром.), 166.9 (C-2), 193.2 (С=О). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 97:3, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): *t*_r = 9.8 мин (4*R*,5*R*)-изомер, 10.4 мин (4*S*,5*S*)-изомер. Вычислено для С₁₃H₁₃NO₄, %: С 63.15, H 5.30, N 5.66. Найдено, %: С 63.23, H 5.33, N 5.73.

(Адамантан-1-ил)[(4R,5R)-2-метил-5-нитро-4-фенил-4,5-

дигидрофуран-3-ил]метанон (106b). Выход 0.26 г (77%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 93.5-95.0°С (ССІ₄). [α]_D²⁰ = -94.8 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-, 99% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 2902 (с.), 2850 (ср.), 1670 (ср.), 1562 (о.с.), 1496

(сл.), 1454 (ср.), 1421 (сл.), 1367 (ср.), 1296 (сл.), 1213 (с.), 1172 (с.), 1103 (с.), 1095 (с.), 1051 (ср.), 974 (ср.), 921 (с.), 881 (сл.), 812 (сл.), 771 (ср.), 732 (с.), 700 (о.с.), 636 (о.с.), 603 (ср.), 553 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 1.73-1.84 м (6H, Ad), 1.90 с (3H, Me), 2.06 с (3H, Ad), 2.18 с (6H, Ad), 4.63 д (1H, ³J_{HH} 1.2 Гц, H-4), 5.60 д (1H, ³J_{HH} 1.2 Гц, H-5), 7.23-7.36 м (2H, аром.), 7.38-7.43 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 28.2 (3CH, Ad), 31.1 (Me), 36.6 (3CH₂, Ad), 37.4 (C, Ad), 37.6 (3CH₂, Ad), 57.8 (C-4), 108.6 (C-5), 113.0 (C-3), 127.2 (2CH, аром.), 128.9 (CH, аром.), 129.8 (2CH, аром.), 137.4 (С, аром.), 175.1 (С-2), 193.8 (С=О). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-РгОН 97:3, 1.2 мл/мин; *λ* 210 нм): *t*_r = 10.8 мин (4*R*,5*R*)-изомер, 12.4 мин (4*S*,5*S*)-изомер. Вычислено для C₂₂H₂₅NO₄, %: C 71.91, H 6.86, N 3.81. Найдено, %: C 71.97, H 6.89, N 3.89.

(Адамантан-1-ил)[(4*R*,5*R*)-2-метил-5-нитро-4-(*n*-толил)-4,5дигидрофуран-3-ил]метанон (106с). Выход 0.20 г (57%). Желтое масло. [α]²⁰_D = -88.6 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-, 89% *ee*. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.73-1.86 м (6H, Ad), 1.90 с (3H, Me), 2.05 с (3H, Ad), 2.18 с (6H, Ad), 2.35 с (3H, Me), 4.59 д (1H, ³J_{HH} 1.6 Гц, H-4), 5.57 д



·Ad

Me

MeO

 O_2N

Ph.

 O_2N

Ad

Me

(1H, ³*J*_{HH} 1.6 Гц, H-5), 7.11 д (2H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, аром.), 7.20 д (2H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 21.2 (Me), 28.2 (3CH, Ad), 31.1 (Me), 36.6 (3CH₂, Ad), 37.6 (C, Ad), 38.4 (3CH₂, Ad), 57.5 (C-4), 108.8 (C-5), 113.6 (C-3), 127.1 (2CH, аром.), 129.7 (2CH, аром.), 134.4 (С, аром.), 138.8 (С, аром.), 174.9 (C-2), 193.9 (C=O). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 97:3, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): *t*_r = 9.3 мин (4*R*,5*R*)-изомер, 11.1 мин (4*S*,5*S*)-изомер. Вычислено для С₂₃H₂₇NO₄, %: С 72.42, H 7.13, N 3.67. Найдено, %: С 72.48, H 7.20, N 3.80.

(Адамантан-1-ил)[(4*R*,5*R*)-4-(4-метоксифенил)-2-метил-5нитро-4,5-дигидрофуран-3-ил]метанон (106d). Выход 0.23 г (61%). Желтое масло. [α]²⁰_D = -100.0 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-, 92% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 2904 (с.), 2850 (ср.), 1681 (ср.), 1610 (ср.), 1566 (о.с.), 1512 (о.с.), 1452 (ср.), 1352 (ср.), 1305 (сл.), 1255 (о.с.), 1172 (с.), 1105 (ср.), 1031

(c.), 1001 (ср.), 918 (ср.), 829 (ср.), 812 (ср.), 800 (ср.), 790 (ср.), 744 (ср.), 640 (ср.), 626 (ср.), 545 (ср.), 528 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) *δ*, м.д.: 1.73-1.83 м (6H, Ad), 1.90 с (3H, Me), 2.05 с (3H, Ad), 2.17 с (6H, Ad), 3.80 с (3H, MeO), 4.58 д (1H, ³J_{HH} 1.2 Гц, H-4), 5.57 д (1H, ³J_{HH} 1.2 Гц, H-5), 6.91 д (1H, ³J_{HH} 8.8 Гц, аром.), 7.14 д (1H, ³J_{HH} 8.8 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 28.2 (3CH, Ad), 31.1 (Me), 36.6 (3CH₂, Ad), 37.3 (C, Ad), 37.7 (3CH₂, Ad), 55.5 (C-4), 57.2 (OMe), 108.8 (C-5), 113.3 (C-3), 115.1 (2CH, аром.), 128.4 (2CH, аром.), 129.2 (С, аром.), 159.9 (<u>C</u>OMe,

аром.), 174.8 (С-2), 193.9 (С=О). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 97:3, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): *t*_r = 12.4 мин (4*R*,5*R*)-изомер, 13.9 мин (4*S*,5*S*)-изомер. Вычислено для C₂₃H₂₇NO₅, %: С 69.50, H 6.85, N 3.52. Найдено, %: С 69.58, H 6.89, N 3.64.

(Адамантан-1-ил)[(4*R*,5*R*)-4-(4-фторфенил)-2-метил-5-нитро-4,5-дигидрофуран-3-ил]метанон (106е). Выход 0.20 г (56%). Желтое масло. [α]²⁰_D = -62.2 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-, 90% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 2904 (с.), 2852 (ср.), 1678 (ср.), 1602 (сл.), 1564 (о.с.), 1508 (с.), 1452 (ср.), 1417 (сл.), 1357 (ср.), 1224 (ср.), 1213 (ср.), 1172 (ср.), 1159 (ср.), 1097 (о.с.),

1049 (с.), 1037 (с.), 1014 (с.), 920 (ср.), 833 (ср.), 798 (о.с.), 746 (ср.), 686 (сл.), 640 (ср.), 626 (ср.), 528 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.73-1.83 м (6H, Ad), 1.90 с (3H, Me), 2.05 с (3H, Ad), 2.17 с (6H, Ad), 4.63 д (1H, ³*J*_{HH} 0.8 Гц, H-4), 5.57 (1H, ³*J*_{HH} 0.8 Гц, H-5), 7.08-7.12 м (2H, аром.), 7.20-7.25 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 28.1 (3CH, Ad), 31.1 (Me), 36.5 (3CH₂, Ad), 37.3 (C, Ad), 37.7 (3CH₂, Ad), 57.1 (C-4), 108.4 (C-5), 113.1 (C-3), 116.8 д (2CH, ²*J*_{CF} 22.0 Гц, аром.), 129.0 д (2CH, ³*J*_{CF} 8.6 Гц, аром.), 133.1 д (С, ⁴*J*_{CF} 3.8 Гц, аром.), 162.9 д (<u>C</u>F, ¹*J*_{CF} 247.9 Гц, аром.), 175.1 (C-2), 193.6 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃) δ , м.д.: -112.4. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 97:3, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): $t_r = 9.5$ мин (4*R*,5*R*)-изомер, 11.1 мин (4*S*,5*S*)-изомер. Вычислено для C₂₂H₂₄FNO₄, %: C 68.56, H 6.28, N 3.63. Найдено, %: C 68.61, H 6.32, N 3.78.

(Адамантан-1-ил)[(4*S*,5*R*)-2-метил-5-нитро-4-(5-бром-фуран-2-ил)-4,5-дигидрофуран-3-ил]метанон (106f). Выход 0.21 г (50%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -47.1$ (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 9.0/1.0, 84% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 3201 (сл.), 2904 (с.), 2850 (ср.), 1693 (о.с.), 1570 (ср.), 1452

(ср.), 1367 (ср.), 1344 (ср.), 1269 (с.), 1201 (с.), 1178 (с.), 1103 (с.), 1047 (ср.), 1014 (ср.), 974 (ср.), 929 (ср.), 812 (ср.), 792 (ср.), 646 (ср.), 578 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.63-1.80 м (6H, Ad), 2.02 с (3H, Me), 2.04 с (3H, Ad), 2.11 с (6H, Ad), 4.74 с (1H, H-4), 5.75 с (1H, H-5), 6.17 д (1H, ³*J*_{HH} 3.2 Гц, аром.), 6.29 д (1H, ³*J*_{HH} 3.2 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 28.1 (3CH, Ad), 30.7 (Me), 36.4 (3CH₂, Ad), 37.4 (3CH₂, Ad), 37.6 (С, Ad), 51.3 (С-4), 105.6 (С-5), 109.9 (С-3), 111.3 (CH, аром.), 112.7 (CH, аром.), 123.2 (<u>С</u>Вг, аром.), 151.9 (С, аром.), 176.1 (С-2), 192.9 (С=О). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-РгОН 97:3, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): *t*_г = 12.2 мин (4*S*,5*R*)-изомер, 17.2 мин (4*R*,5*S*)-изомер. Вычислено для С₂₀Н₂₂ВгNO₅, %: С 55.06, Н 5.08, N 3.21. Найдено, %: С 55.10, Н 5.12, N 3.25.

[(4R,5R)-5-нитро-2,4-дифенил-4,5-дигидрофуран-3-ил]

(фенил)метанон (106g). По общей методике: выход 0.29 г (85%), *dr* 1/-, 96% *ee*. По методике однореакторного синтеза: выход 0.54 г (67%), *dr* 1/-, 96% *ee*. Бесцветные кристаллы; т. пл. 77-78°С (ССІ₄). [α]²⁰_D = -124.3 (*c* 1.0,



·Ad

Me

Ad

Me

 O_2N

 O_2N

СНСІ₃). Спектр ИК, см⁻¹: 1622 (с.), 1595 (ср.), 1558 (о.с.), 1490 (ср.), 1446 (с.), 1350 (с.), 1307 (ср.), 1257 (ср.), 1217 (ср.), 1178 (ср.), 1159 (сл.), 1085 (ср.), 1074 (ср.), 1002 (с.), 887 (с.), 842 (сл.), 796 (сл.), 765 (с.), 719 (о.с.), 690 (о.с.), 669 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCI₃) *δ*, м.д.: 4.94 д (1H, ³J_{HH} 1.2 Гц, H-4), 5.98 д (1H, ³J_{HH} 1.2 Гц, H-5), 7.10-7.51 м (15H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCI₃) *δ*, м.д.: 59.2 (С-4), 109.3 (С-5), 114.4 (С-3), 127.3 (2CH, аром.), 127.8 (С, аром.), 128.1 (2CH, аром.), 128.2 (2CH, аром.), 128.6 (CH, аром.), 129.2 (2CH, аром.), 129.4 (2CH, аром.), 129.7 (2CH, аром.), 131.4 (CH, аром.), 132.4 (CH, аром.), 137.6 (2C, аром.), 162.9 (С-2), 191.4 (C=O). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 97:3, 1.2 мл/мин; *λ* 210 нм): *t*_г = 12.9 мин (4*R*,5*R*)-изомер, 18.3 мин (4*S*,5*S*)-изомер. Вычислено для С₂₃Н₁₇NO₄, %: С 74.38, H 4.61, N 3.77. Найдено, %: С 74.44, H 4.65, N 3.80.

Этил(4R,5R)-2-(адамантан-1-ил)-5-нитро-4-фенил-4,5-

дигидрофуран-3-карбоксилат (106і). Выход 0.22 г (60%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 125-126°С (MeOH). [α]²⁰_D = -140.0 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-, 99% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 2906 (ср.), 2852 (ср.), 1703 (о.с.), 1616 (о.с.),



1564 (о.с.), 1454 (ср.), 1365 (с.), 1303 (с.), 1215 (о.с.), 1172 (ср.), 1134 (ср.), 1076 (сл.), 1053 (о.с.), 995 (с.), 933 (сл.), 806 (сл.), 777 (с.), 696 (о.с.), 596 (ср.), 570 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.04 т (3H, ³*J*_{HH} 7.1 Гц, Me), 1.74-1.84 м (6H, Ad), 2.07 с (3H, Ad), 2.25 с (6H, Ad), 3.98 к (2H, ³*J*_{HH} 7.1 Гц, ОСН₂), 4.61 д (1Н, ³*J*_{HH} 1.2 Гц, H-4), 5.66 д (1Н, ³*J*_{HH} 1.2 Гц, H-5), 7.18-7.20 м (2Н, аром.), 7.28-7.37 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 13.9 (Ме), 28.3 (3CH, Ad), 36.6 (3CH₂, Ad), 37.0 (C, Ad), 38.2 (3CH₂, Ad), 57.5 (C-4), 60.4 (OCH₂CH₃), 106.3 (C-3), 108.6 (C-5), 127.1 (2СН, аром.), 128.3 (СН, аром.), 129.2 (2СН, аром.), 138.4 (С, аром.), 162.9 (<u>С</u>О₂Еt), 175.3 (С-2). Вычислено для C₂₃H₂₇NO₅, %: C 69.50, H 6.85, N 3.52. Найдено, %: C 69.58, H 6.89, N 3.64. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 92:8, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): *t*_r = 3.4 мин (4*R*,5*R*)-изомер, 3.9 мин (4*S*,5*S*)-изомер. РСА: $C_{23}H_{27}NO_5$, M = 397.46, орторомбическая, пространственная группа симметрии $P2_12_12_1$, a = 9.8066(3) Å, b = 13.2489(4) Å, c = 16.3828(6) Å; a = 90°, β = 90°, γ = 90°; V = 2128.56(12) Å³; z = 4; d_{выч} = 1.240 г/см³; F(000) = 848; О диапазон 4.292-72.775°; μ = 0.710 мм⁻¹; полное число откликов/уникальные отклики = 20188; Т = 295(2) К; окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ R₁ = 0.0557, ω R₂ = 0.1369, R индексы (все данные) R₁ = 0.0897, ω R₂ = 0.1490, параметр Флэка $\gamma = -0.3(4)$. Кристаллографические данные для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2058051.

Диметил[(4S,5R)-5-нитро-2,4-дифенил-4,5-дигидрофуран-3-

ил]фосфонат (106j). Выход 0.32 г (90%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 63-64°С. [α]_D²⁰ = -38.5 (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* 1/-, 98% *ee*. Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (сл.), 2954 (сл.), 1766 (ср.), 1718 (сл.), 1680 (сл.), 1627 (сл.), 1566 (с.),


1492 (ср.), 1448 (ср.), 1367 (сл.), 1215 (с.), 1178 (с.), 1101 (ср.), 1022 (о.с.), 966 (с.), 927 (ср.), 835 (ср.), 763 (с.), 748 (с.), 694 (о.с.), 648 (ср.), 599 (ср.), 570 (с.), 543 (ср.), 522 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.31 д (3H, ³J_{HH} 12.0 Гц, MeO), 3.39 д (3H, ³J_{HH} 12.0 Гц, MeO), 4.76 дд (1H, ³J_{HP} 4.0 Гц, ³J_{HH} 1.6 Гц, H-4), 5.91 д (1H, ³J_{HH} 1.6 Гц, H-5), 7.34-7.40 м (5H, аром.), 7.45-7.53 м (3H, аром.), 8.04-8.07 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 52.4 д (MeO, ²J_{CP} 4.8 Гц), 59.7 д (C-4, ²J_{CP} 10.5 Гц), 100.7 д (C-3, ¹J_{CP} 213.5 Гц), 109.2 д (C-5, ²J_{CP} 10.5 Гц), 127.4 (2CH, аром.), 127.6 (2CH, аром.), 128.4 (CH, аром.), 128.8 (2CH, аром.), 129.4 (2CH, аром.), 129.6 (CH, аром.), 131.9 (С, аром.), 137.4 (С, аром.), 165.0 д (C-2, ²J_{CP} 25.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 16.3. Вычислено для C₁₈H₁₈NO₆P, %: C 57.60, H 4.83, N 3.73. Найдено, %: C 57.66, H 4.86, N 3.84. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 93:7, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): $t_t = 25.0$ мин (4*R*,5*S*)-изомер, 28.8 мин (4*S*,5*R*)-изомер.

(35)-1-(Адамантан-1-ил)-4-бром-4-нитро-3-фенилбутан-1-он

(107). Раствор 0.42 г (0.94 ммоль) соединения 105b, 0.08 г (2.10 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч до полного растворения. Затем реакционную массу подкисляли 5% раствором HCl. Водный слой экстрагировали CHCl₃ (3 x 20



мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли под вакуумом. Образовавшийся кристаллический продукт 107 перекристаллизовывали из МеОН. Выход 0.19 г (50%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 119.2-119.8°С (МеОН). dr I : II 1.0 : 0.4. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 1.62-1.73 м (12H, Ad, I-диастереомер, 12H, Ad, II-диастереомер), 4.43 уш. с (3H, Ad, I-диастереомер, 3H, Ad, II-диастереомер), 2.98 д (1H, ${}^{3}J_{HH}$ 5.6 Гц, CH₂C(O)Ad), IIдиастереомер), 3.02 д (1H, ³*J*_{HH} 6.0 Гц, CH₂C(O)Ad), **I**-диастереомер), 3.11 д (1H, ³*J*_{HH} 6.0 Гц, CH₂C(O)Ad, I-диастереомер), 3.13 д (1H, ³J_{HH} 5.6 Гц, CH₂C(O)Ad, II-диастереомер), 4.15-4.21 м (1H, CHPh, I-диастереомер, 1H, CHPh, II-диастереомер), 6.29 д (1H, ³J_{HH} 8.8 Гц, CHBr, IIдиастереомер), 6.38 д (1H, ³J_{HH} 6.8 Гц, CHBr, I-диастереомер), 7.20-7.31 м (5H, аром., Iдиастереомер, 5H, аром., I-диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 27.8 (3CH, Ad, IIдиастереомер), 28.0 (3СН, Ad, I-диастереомер), 36.5 (3СН₂, Ad, I-диастереомер), 37.9 (СН₂, Iдиастереомер, CH₂, II-диастереомер), 38.0 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 38.2 (3CH₂, Ad, IIдиастереомер), 38.8 (С. Ad, І-диастереомер), 38.9 (С. Ad, ІІ-диастереомер), 46.5 (СНРh, Ідиастереомер), 46.6 (<u>CH</u>Ph, **II**-диастереомер), 84.2 (<u>CH</u>Br, **II**-диастереомер), 85.4 (<u>CH</u>Br, **I**диастереомер), 128.4 (2СН, аром., ІІ-диастереомер), 128.5 (2СН, аром., І-диастереомер), 128.9 (2СН, аром., І-диастереомер), 129.0 (2СН, аром., ІІ-диастереомер), 136.4 (С, аром., Ідиастереомер), 136.6 (С, аром., **II**-диастереомер), 211.4 (С=О, **II**-диастереомер), 211.6 (С=О, **II**диастереомер). Вычислено для C₂₀H₂₄BrNO₃, %: С 59.12, Н 5.95, N 3.45. Найдено, %: С 59.20, Н 5.99, N 3.54.

(Адамантан-1-ил)[1-бензоил-2-нитро-3-фенилцикло-

Ad(O)C пропил]метанон (108а,b). К раствору 0.94 ммоль соединения 105h в 5 мл ацетонитрила добавляли 0.94 ммоль DMAP. Реакционную смесь Ph(O)Ċ выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем промывали раствором хлорида аммония (3х5 мл). Водный слой экстрагировали CHCl₃ (3х20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CCl₄). Выход 0.24 г (60%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 155-157°С (MeOH). $[\alpha]_D^{20} = +37.9$ (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* I : II 2.2 : 1.0. Спектр ИК, см⁻¹: 2904 (ср.), 2850 (ср.), 1701 (ср.), 1670 (с.), 1571 (о.с.), 1548 (о.с.), 1448 (с.), 1363 (cp.), 1346 (cp.), 1323 (cp.), 1261 (o.c.), 1226 (cp.), 1180 (cp.), 1082 (c.), 1053 (c.), 1008 (o.c.), 869 (cp.), 856 (cp.), 788 (o.c.), 759 (c.), 705 (c.), 688 (o.c.), 653 (cp.), 596 (cp.), 549 (cp.), 524 (cp.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.21-1.30 м (6H, Ad, I-диастереомер, 6H, Ad, II-диастереомер), 1.43-1.68 м (6Н, Ad, I-диастереомер, 6Н, Ad, II-диастереомер), 1.69 уш. с (3Н, Ad, Iдиастереомер, 3H, Ad, **II**-диастереомер), 4.36 д (1H, ${}^{3}J_{HH}$ 6.0 Гц, **I**-диастереомер), 4.41 д (1H, ³*J*_{HH} 5.6 Гц, **П**-диастереомер), 5.79 д (1Н, ³*J*_{HH} 5.6 Гц, **П**-диастереомер), 5.91 д (1Н, ³*J*_{HH} 6.0 Гц, **I**диастереомер), 7.11-7.46 м (9H, аром., I-диастереомер, 9H, аром., II-диастереомер), 7.94 д (1H, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 7.6 Гц, аром., **І**-диастереомер, 1H, ${}^{3}J_{\rm HH}$ 7.6 Гц, аром., **ІІ**-диастереомер). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 27.6 (3CH, Ad, I-диастереомер), 27.8 (3CH, Ad, II-диастереомер), 36.1 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 36.2 (3СН₂, Ad, II-диастереомер), 37.2 (СНРh, I-диастереомер), 37.4 (СНРh, IIдиастереомер), 37.8 (3CH₂, Ad, I-диастереомер), 38.4 (3CH₂, Ad, II-диастереомер), 48.6 (C, Ad, Iдиастереомер), 49.1 (С, Аd, II-диастереомер), 60.5 (СВz, I-диастереомер), 60.7 (СВz, IIдиастереомер), 66.2 (СНNO₂, **II**-диастереомер), 66.9 (СНNO₂, **I**-диастереомер), 127.7 (аром.), 128.2 (аром.), 128.5 (аром.), 128.7 (аром.), 128.9 (аром.), 129.1 (аром.), 129.3 (аром.), 129.4 (аром.), 129.7 (аром.), 130.4 (аром.), 131.4 (аром.), 133.7 (аром.), 134.0 (аром.), 134.2 (аром.), 134.6 (аром.), 135.9 (аром.), 136.2 (аром.), 188.0 (С(О)Рh, І-диастереомер), 188.0 (С(О)Рh, Ідиастереомер), 188.7 (С(О)Ph, II-диастереомер), 203.6 (С(О)Ad, II-диастереомер), 203.8 (C(O)Ad, I-диастереомер). Вычислено для C₂₇H₂₇NO₄, %: C 75.50, H 6.34, N 3.26. Найдено, %: C 75.53, H 6.37, N 3.30.

1-(2-Метил-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил)этан-1-он (109). К раствору 0.25 Ph г (1.01 ммоль) 4,5-дигидрофурана 106а в 1.5 мл метанола добавляли 25 мг Pd/C (10%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере Н2 под давлением 5 бар при комнатной температуре в течение 4 суток. После, реакционную массу

фильтровали от катализатора и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт

 NO_2

Ĥ

 NO_2

Ĥ

Me

Me

Η

Ph

Ph(O)C

Ad(O)C

выделяли колоночной хроматографией через слой силикагеля (элюент: CHCl₃). Выход 0.18 г (90%). Фиолетовые кристаллы; т. пл. 151.2-152.6°. Спектр ИК, см⁻¹: 3294 (ср.), 1618 (о.с.), 1465 (ср.), 1448 (с.), 1436 (с.), 1404 (с.), 1390 (с.), 1354 (ср.), 1238 (с.), 1114 (сл.), 1068 (сл.), 1016 (сл.), 970 (с.), 925 (с.), 758 (о.с.), 698 (о.с.), 632 (ср.), 613 (ср.), 514 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.06 с (3H, Me), 2.51 с (3H, Me), 6.52 д (1H, ³J_{HH} 2.4 Гц, H-5), 7.29-7.36 м (5H, аром.), 9.12 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.3 (Me), 30.9 (Me), 115.7 (С-5), 120.8 (С, аром.), 126.8 (CH, аром.), 126.9 (С-3), 128.3 (2CH, аром.), 129.6 (2CH, аром.), 135.7 (С-4), 136.6 (С-2), 197.7 (С=О). Вычислено для С₁₃H₁₃NO, %: С 78.36, Н 6.58, N 7.03. Найдено, %: С 78.41, Н 6.63, N 7.15.

(1*R*,2*R*)-2-нитро-1-фенил-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуран (110). К раствору 0.10 г (0.69 ммоль) β-нафтола **109** и 0.16 г (0.70 ммоль) αбромнитроалкена **99** в 10 мл толуола в присутствии 0.30 г (1.03 ммоль) (1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-дибензилциклогексан-1,2-диамина, в качестве основания,



добавляли 0.011 г (0.014 ммоль) комплекса никеля (*R*,*R*)-**8**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией через слой силикагеля (элюент: CCl₄). Выход 0.05 г (23%). Фиолетовые кристаллы; т. пл. 111-112°. [α]_D²⁰ = -8.5 (*c* 0.2, CH₂Cl₂). *dr* 1/-, 7.5% *ee* {лит. [α]_D²⁰ = -156.7 (*c* 0.2, CH₂Cl₂), т. пл. 108-110° [480]}. Спектр ИК, см⁻¹: 1635 (ср.), 1564 (о.с.), 1521 (ср.), 1490 (ср.), 1367 (с.), 1323 (сл.), 1244 (с.), 1224 (с.), 1091 (о.с.), 1055 (с.), 997 (с.), 952 (ср.), 810 (с.), 800 (о.с.), 773 (с.), 761 (с.), 732 (о.с.), 700 (о.с.), 680 (ср.), 671 (ср.), 628 (ср.), 520 (о.с.), 501 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 5.31 д (1H, ³J_{HH} 2.4 Гц, <u>CH</u>Ph), 6.10 д (1H, ³J_{HH} 2.4 Гц, <u>CH</u>NO₂), 7.18-7.20 м (2H, аром.), 7.30-7.37 м (6H, аром.), 7.43-7.46 м (1H, аром.), 7.86-7.93 м (2H, аром.), 123.1 (CH, аром.), 124.6 (CH, аром.), 127.6 (2CH, аром.), 127.7 (CH, аром.), 128.5 (CH, аром.), 129.1 (CH, аром.), 129.5 (2CH, аром.), 130.9 (С, аром.), 131.6 (CH, аром.), 138.0 (С, аром.), 156.3 (=<u>C</u>(O)). Вычислено для C₁₈H₁₃NO₃, %: C 74.22, H 4.50, N 4.81. Найдено, %: C 74.25, H 4.53, N 4.84. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 99:1, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): t_r = 10.9 мин (1*S*,2*S*)-изомер, 12.4 мин (1*R*,2*R*)-изомер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показано, что комплексы Ni(II) с хиральными диаминами являются наиболее эффективными катализаторами асимметрического присоединения диэтилмалоната к ω нитростиролу. Комплекс с (1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином обеспечивает высокую энантиоселективность реакции (96% *ee* (*S*)-изомера) в сочетании с высоким выходом продукта реакции 87%.

2. Результаты расчетов методом DFT подтверждают предполагаемый механизм Ni(II)катализируемого присоединения по Михаэлю, включающий образование комплексного енолята с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой координированного к никелю нитроолефина и протонированием образующегося нитронатного комплекса. Расчетная разница энергий активации образования аддуктов (*R*)- и (*S*)-конфигурации для реакции диэтилмалоната с ω-нитростиролом составляет 5.36 кДж/моль и близка к экспериментально полученному значению 8.39 кДж/моль. Сравнение энергетических профилей реакции Михаэля с участием ωнитростирола и коричного альдегида выявило важную роль образования водородной связи между диаминным лигандом и акцептором Михаэля для достижения энантиоселективности.

3. Осуществлен синтез широкого ряда нерацемических нитрокетонов, нитроэфиров и нитрооксофосфонатов Ni(II)-катализируемым присоединением 1,3-дикарбонильных производных и β-кетофосфонатов к нитроолефинам с энантиоселективностью до 99%.

 Разработан метод получения нерацемических ү-лактонов с двумя смежными стереоцентрами на основе синтетической последовательности асимметрического присоединения по Михаэлю – реакции Нефа – восстановления/лактонизации.

5. Осуществлен синтез нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот с тремя стереоцентрами путем восстановительной циклизации аддуктов β-кетофосфонатов и нитроолефинов.

5. Разработан метод стереоселективного синтеза нерацемических полизамещенных тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов в виде индивидуальных изомеров с пятью асимметрическими центрами в результате каскадной реакции Анри/полуацетализации.

6. Разработан метод стереоселективного синтеза нерацемических фосфорил- и адамантилзамещенных 4,5-дигидрофуранов с двумя стереоцентрами путем 5-*экзо-тет*циклизации хиральных аддуктов Михаэля с α-бромнитроолефинами. Энантиомерные избытки (4*R*,5*R*)-изомеров 4,5-дигидрофуранов составляют 84-99%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Кат. катализатор мол. % мольные проценты ее энантиомерный избыток *dr* соотношение диастереомеров *de* диастереомерный избыток ∆ нагревание **rt** комнатная температура М.С. молекулярные сита *Ra*-Ni никель Ренея Red-Al бис(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид натрия **DIBAL-Н** гидрид диизобутилалюминия **LDA** диизопропиламид лития **DBU** 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен **DMAP** 4-диметиламинопиридин **NMM** *N*-метилморфолин **DABCO** 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан ТМРН либо ТМР 2,2,6,6-тетраметилпиперидин **NMO** *N*-Оксид *N*-метилморфолин ТРАР перрутенат тетрапропиламмония LiTMP 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития **DIPEA** диизопропилэтиламин LiHMDS бис(триметилсилил)амид лития **DMTSF** диметил(метилтио)сульфоний тетрафторборат **DDQ** 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон TMDS [(CH₃)₂SiH]₂NH **ТВDMS** трет-бутилдиметилсилиловый эфир ТГФ тетрагидрофуран МТБЭ трет-бутилметиловый эфир **НFIP** гексафторизопропанол **ТFA** трифторуксусная кислота ТЭБАХ хлорид бензилтриэтиламмония **EWG** электронодефицитная группа **FG** функциональная группа

Ar ароматический заместитель

Alk алифатический заместитель

асас ацетилацетонато (лиганд)

dba дибензилиденацетон

1-Аd адамантан-1-ил

Су циклогексил

TMS- триметилсилил

ТВЅ- трет-бутил(диметил)силил

TIPS- триизопропилсилил

РМВ- *п*-метоксибензил

SEM- 2-(триметилсилил)этоксиметил

МОМ- метоксиметил

Piv- триметилацетил

Cbz – бензилоксикарбонил

 $[Ar_fB]^- [(3,5-(CF_3)_2C_6H_3)_4B]^-$

APPI-HRMS масс-спектр высокого разрешения (фотоионизация при атмосферном давлении)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 Vitaku, E. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective / E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57. – P. 10257–10274.

2. Michael, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren / A. Michael, O. Schulthess // J. Prakt. Chem. – 1887. – Bd. 35. – S. 349–356.

3. Krause, N. Recent advances in catalytic enantioselective Michael additions / N. Krause, A. Hoffmann-Röder // Synthesis. – 2001. – V. 2001. – P. 171–196.

4. Christoffers, J. Recent advances in metal-catalyzed asymmetric conjugate additions / J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle // Synthesis. – 2007. – V. 2007. – P. 1279–1300.

5. Pellissier, H. Recent developments in enantioselective Nickel(II)-catalyzed conjugate additions /
H. Pellissier // Adv. Synth. Catal. - 2015. - V. 357. - P. 2745-2780.

Korch, K. M. Asymmetric synthesis of quaternary stereocenters via metal enolates / K. M. Korch,
 S. A. Loskot, B. M. Stoltz. – PATAI'S Chemistry of Functional Groups. – 2017. – 85 p.

7. Zheng, K. Recent advances in metal-catalyzed asymmetric 1,4-conjugate addition (ACA) of nonorganometallic nucleophiles / K. Zheng, X. Liu, X. Feng // Chem. Rev. – 2018. – V. 118. – P. 7586–7656.

Pellissier, H. Enantioselective Cobalt-catalysed transformations / H. Pellissier // Cobalt Catal. Org.
 Synth: Methods and Reactions. – 2020. – P. 337–416.

9. Reznikov, A. N. Recent developments in highly stereoselective Michael addition reactions catalyzed by metal complexes / A. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin // Synthesis. – 2020. – V. 52. – P. 781–795.

Vicario, J. L. Organocatalytic enantioselective Michael and hetero-Michael reactions / J. L.
 Vicario, D. Badia, L. Carrillo // Synthesis. – 2007. – V. 2007. – P. 2065–2092.

Tsogoeva, S. B. Recent advances in asymmetric organocatalytic 1,4-conjugate additions / S. B. Tsogoeva // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – V. 2007. – P. 1701–1716.

12. Almaşi, D. Organocatalytic asymmetric conjugate additions / D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Najera
// Tetrahedron: Asymmetry. - 2007. - V. 18. - P. 299–365.

13. Vicario, J. L. Organocatalytic enantioselective conjugate addition reactions: a powerful tool for the stereocontrolled synthesis of complex molecules / J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, E. Reyes. – Royal Society of Chemistry – 2010. – 364 p.

Thirumalaikumar, M. Enantioselective Michael addition reactions / M. Thirumalaikumar // Org.
 Prep. Proced. Int. – 2011. – V. 43. – P. 67–129.

15. Zhang, Y. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions / Y. Zhang, W. Wang // Catal. Sci. Technol. – 2012. – V. 2. – P. 42–53.

16. Zhang, Y. C-C Bond formation by Michael reaction / Y. Zhang, W. Wang // Stereosel. Organocatal. – 2013. – P. 147–203.

17. Tsakos, M. Primary and secondary amine-(thio) ureas and squaramides and their applications in asymmetric organocatalysis / M. Tsakos, C. G. Kokotos // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – P. 10199–10222.

 Fang, X. Recent advances in asymmetric organocatalysis mediated by bifunctional amine– thioureas bearing multiple hydrogen-bonding donors / X. Fang, C. J. Wang // Chem. Commun. – 2015.
 V. 51. – P. 1185–1197.

19. Alonso, D. A. Recent advances in asymmetric organocatalyzed conjugate additions to nitroalkenes
/ D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, C. Gómez, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón // Molecules. – 2017. – V. 22. – P. 895–946.

20. Mondal, A. Advances on asymmetric organocatalytic 1,4-conjugate addition reactions in aqueous and semi-aqueous media / A. Mondal, S. Bhowmick, A. Ghosh, T. Chanda, K. C. Bhowmick // Tetrahedron: Asymmetry – 2017. – V. 28. – P. 849–875.

21. Das, T. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael addition reactions to α , β -unsaturated nitroolefins / T. Das, S. Mohapatra, N. P. Mishra, S. Nayak, B. P. Raiguru // ChemistrySelect. - 2021. - V. 6. - P. 3745-3781.

22. Brunner, H. Enantioselective Michael additions with optically active Co^{II}/Diamine catalysts / H. Brunner, B. Hammer // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. – 1984. – V. 23. – P. 312–313.

23. Sasai, H. Catalytic asymmetric Michael reactions promoted by a lithium-free lanthanum-BINOL complex / H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 1994. – V. 116. – P. 1571–1572.

24. Shibasaki, M. Lanthanide complexes in multifunctional asymmetric catalysis / M. Shibasaki, N. Yoshikawa // Chem. Rev. – 2002. – V. 102. – P. 2187–2210.

25. Bernardi, A. Enantioselective Mukaiyama-Michael reactions of 2-carbomethoxy cyclopentenone catalyzed by chiral bis(oxazoline)-Cu(II) complexes / A. Bernardi, G. Colombo, C. Scolastico // Tetrahedron lett. – 1996. – V. 37. – P. 8921–8924.

26. Myers, J. K. Asymmetric synthesis of β -amino acid derivatives via catalytic conjugate addition of hydrazoic acid to unsaturated imides / J. K. Myers, E. N. Jacobsen // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – V. 121. – P. 8959–8960.

27. Desimoni, G. C₂-symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis / G. Desimoni,
G. Faita, K. A. Jørgensen // Chem. Rev. - 2006. - V. 106. - P. 3561-3651.

28. Shibasaki, M. Recent progress in asymmetric bifunctional catalysis using multimetallic systems /
M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai // Acc. Chem. Res. – 2009. – V. 42. – P. 1117–1127.

29. Liu, X. H. Chiral *N*,*N*'-dioxides: new ligands and organocatalysts for catalytic asymmetric reactions / X. H. Liu, L. Lin, X. M. Feng // Acc. Chem. Res. – 2011. – V. 44. – P. 574–587.

30. Zhang, L. Steering asymmetric Lewis acid catalysis exclusively with octahedral metal-centered chirality / L. Zhang, E. Meggers // Acc. Chem. Res. – 2017. – V. 50. – P. 320–330.

31. Gong, J. Enantioselective Mukaiyama–Michael reaction catalyzed by a chiral rhodium complex based on pinene-modified pyridine ligands / J. Gong, Q. Wan, Q. Kang // Chem. - Asian J. – 2018. – V. 13. – P. 2484–2488.

32. Thota, G. K. Enantioselective conjugate addition of 2-acylimidazoles with nitroalkenes promoted by chiral-at-metal rhodium(III) complexes / G. K. Thota, G. J. Sun, T. Deng, Y. Li, Q. Kang // Adv. Synth. Catal. – 2018. – V. 360. – P. 1094–1098.

33. Rai, P. Cooperative Lewis acid catalysis for the enantioselective C(sp³)–H bond functionalizations of 2-alkyl azaarenes / P. Rai, S. Waiba, K. Maji, D. Sahoo, B. Maji // Org. Lett. – 2021. – V. 23. – P. 8888–8893.

34. Carmona, M. Mechanism of the alkylation of indoles with nitrostyrenes catalyzed by chiral-atmetal complexes / M. Carmona, R. Rodríguez, V. Passarelli, D. Carmona // Organometallics. – 2019. – V. 38. – P. 988–995.

35. Evans, D. A. Ni(II)–Bis[(R,R)-N,N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]Br₂ catalyzed enantioselective Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to conjugated nitroalkenes / D. A. Evans, D. Seidel // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 9958–9959.

36. Evans, D. A. Scope and mechanism of enantioselective Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by nickel(II)-diamine complexes / D. A. Evans, S. Mito, D. J. Seidel // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 11583–11592.

37. Kang, S. H. Enantioselective conjugate addition of fluoromalonate to nitroalkenes catalyzed by chiral nickel complexes / S. H. Kang, D. Y. Kim // Bull. Korean Chem. Soc. – 2009. – V. 30. – P. 1439–1440.

38. Kwon, S. J. Catalytic asymmetric Michael addition of α -fluoro β -ketoester to nitroalkenes in the presence of nickel complexes / S. J. Kwon, C. W. Suh, S. M. Kim, D. Y. Kim // Bull. Korean Chem. Soc – 2015. – V. 36. – P. 1947–1948.

39. Lee, H. J. Enantioselective synthesis of nitrocyclopropanes via conjugate addition of bromomalonate to nitroalkenes catalyzed by Ni(II) complexes / H. J. Lee, S. M. Kim, D. Y. Kim // Tetrahedron Lett. -2012. - V. 53. - P. 3437-3439.

40. Резников, А. Н. Первый пример Ni(II)-катализируемого асимметрического присоединения β-оксофосфоната к нитроалкену / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климочкин // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84. – С. 1922–1924. 41. Reznikov, A. N. Asymmetric Michael additions of a β -oxophosphonate to nitroalkenes in the presence of chiral diamine complexes / A. N. Reznikov, A. E. Sibiryakova, V. B. Rybakov, Y. N. Klimochkin // Tetrahedron: Asymmetry. – 2015. – V. 26. – P. 1050–1057.

42. 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, Y. N. Klimochkin // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – V. 15. – P. 1289–1297.

43. Fallan, C. Enantioselective nickel-catalyzed Michael additions of azaarylacetates and acetamides to nitroalkenes / C. Fallan, H. W. Lam // Chem. - Eur. J. - 2012. - V. 18. - P. 11214-11218.

44. Li, X. Mutually complementary metal-and organocatalysis with collective synthesis: asymmetric conjugate addition of 1,3-carbonyl compounds to nitroenynes and further reactions of the products / X. Li, X. Li, F. Peng, Z. Shao // Adv. Synth. Catal. – 2012. – V. 354. – P. 2873–2885.

45. Li, X. Catalytic asymmetric synthesis of 1,3-enyne scaffolds: design and synthesis of conjugated nitro dienynes as novel Michael acceptors and development of a new synthetic methodology / X. Li, F. Peng, M. Zhou, M. Mo, R. Zhao, Z. Shao // Chem. Commun. – 2014. – V. 50. – P. 1745–1747.

46. Chen, W. Y. Enantioselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to 3-nitro-2*H*-chromenes catalyzed by chiral nickel complexes / W. Y. Chen, L. Ouyang, R. Y. Chen, X. S. Li // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – P. 3972–3974.

47. Kantam, M. L. Asymmetric Michael addition of malonates to enones catalyzed by nanocrystalline MgO / M. L. Kantam, K. V. Ranganath, K. Mahendar, L. Chakrapani, B. M. Choudary // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48. – P. 7646–7649.

48. Yang, H. M. Iron-catalyzed Michael reactions revisited: a synthetically useful process for the preparation of tri-carbonyl compounds and chiral warfarin / H. M. Yang, Y. H. Gao, L. Li, Z. Y. Jiang, G. Q. Lai, C. G. Xia, L. W. Xu // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – P. 3836– 3839.

49. Agostinho, M. Strontium-catalyzed highly enantioselective Michael additions of malonates to enones / M. Agostinho, S. Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V. 130. – P. 2430–2431.

50. Kobayashi, S. Catalytic use of strontium hexamethyldisilazide in the asymmetric Michael addition of malonate to chalcone derivatives / S. Kobayashi, M. Yamaguchi, M. Agostinho, U. Schneider // Chem. Lett. – 2009. – V. 38. – P. 296–297.

51. Watanabe, M. Enantioselective Michael reaction catalyzed by well-defined chiral Ru amido complexes: isolation and characterization of the catalyst intermediate, Ru malonato complex having a metal–carbon bond / M. Watanabe, K. Murata, T. Ikariya // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – P. 7508–7509.

52. Ikariya, T. Asymmetric Michael reactions of α -substituted acetates with cyclic enones catalyzed by multifunctional chiral Ru amido complexes / T. Ikariya, H. Wang, M. Watanabe, K. Murata // J. Organomet. Chem. – 2004. – V. 689. – P. 1377–1381.

53. Wang, H. Asymmetric 1,4-addition of β -keto esters to cyclic enones catalyzed by Ru amido complexes / H. Wang, M. Watanabe, T. Ikariya // Tetrahedron Lett. – 2005. – V. 46. – P. 963–966.

54. Gridnev, I. D. Mechanism of enantioselective C–C bond formation with bifunctional chiral Ru catalysts: NMR and DFT study / I. D. Gridnev, M. Watanabe, H. Wang, T. Ikariya // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – V. 132. – P. 16637–16650.

55. Dub, P. A. A Practical asymmetric conjugate addition to cyclic enones with chiral bifunctional Ru amido catalysts / P. A. Dub, H. Wang, M. Watanabe, I. D. Gridnev, T. Ikariya // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53. – P. 3452–3455.

56. Zhu, Q. An efficient synthesis of chiral diamines with rigid backbones: Application in enantioselective Michael addition of malonates to nitroalkenes / Q. Zhu, H. Huang, D. Shi, Z. Shen, C. Xia // Org. Lett. – 2009. – V. 11. – P. 4536–4539.

57. Wilckens, K. Chiral 1,1'-bi(tetrahydroisoquinoline)-type diamines as efficient ligands for nickel-catalysed enantioselective Michael addition to nitroalkenes / K. Wilckens, M. A. Duhs, D. Lentz, C. Czekelius // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – V. 2011. – P. 5441–5446.

58. Ganzmann, C. Phase transfer of enantiopure Werner cations into organic solvents: an overlooked family of chiral hydrogen bond donors for enantioselective catalysis / C. Ganzmann, J. A. Gladysz // Chem. - Eur. J. - 2008. - V. 14. - P. 5397–5400.

59. Lewis, K. G. Cobalt(III) Werner complexes with 1,2-diphenylethylenediamine ligands: Readily available, inexpensive, and modular chiral hydrogen bond donor catalysts for enantioselective organic synthesis / K. G. Lewis, S. K. Ghosh, N. Bhuvanesh, J. A. Gladysz // ACS Cent. Sci. – 2015. – V. 1. – P. 50–56.

60. Ghosh, S. K. Werner complexes with ω -dimethylaminoalkyl substituted ethylenediamine ligands: bifunctional hydrogen-bond-donor catalysts for highly enantioselective Michael additions / S. K. Ghosh, C. Ganzmann, N. Bhuvanesh, J. A. Gladysz // Angew. Chem. Int. Ed. – 2016. – V. 55. – P. 4356–4360.

61. Mukherjee, T. A Syntheses of enantiopure bifunctional 2-guanidinobenzimidazole cyclopentadienyl ruthenium complexes: highly enantioselective organometallic hydrogen bond donor catalysts for carbon–carbon bond forming reactions / T. Mukherjee, C. Ganzmann, N. Bhuvanesh, J. Gladysz // Organometallics. – 2014. – V. 33. – P. 6723–6737.

62. Evans, D. A. Bis-oxazolines as chiral ligands in metal-catalyzed asymmetric reactions. Catalytic, asymmetric cyclopropanation of olefins / D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – V. 113. – P. 726–728.

63. Corey, E. J. Designed catalyst for enantioselective Diels-Alder addition from a C₂-symmetric chiral bis(oxazoline)-iron(III) complex / E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – V. 113. – P. 728–730.

64. Evans, D. A. Enantioselective and diastereoselective Mukaiyama–Michael reactions catalyzed by bis(oxazoline) copper(II) complexes / D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – V. 123. – P. 4480–4491.

65. Kobayashi, S. Alkaline earth metal catalysts for asymmetric reactions / S. Kobayashi, Y. Yamashita // Acc. Chem. Res. – 2011. – V. 44. – P. 58–71.

66. Tsubogo, T. Chiral calcium catalysts with neutral coordinative ligands: enantioselective 1,4-addition reactions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes / T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi // Angew. Chem. – 2009. – V. 121. – P. 9281–9284.

67. Lippur, K. CaCl₂, bisoxazoline, and malonate: a protocol for an asymmetric Michael reaction / K. Lippur, S. Kaabel, I. Järving, K. Rissanen, T. Kanger // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80. – P. 6336–6341.

68. Ray, S. K. Enantioselective Michael addition of malonates to 2-enoylpyridine *N*-oxides catalyzed by chiral bisoxazoline–Zn(II) complex // S. K. Ray, P. K. Singh, V. K. Singh // Org. Lett. – 2011. – V. 13. – P. 5812–5815.

69. Espinosa, M. Asymmetric conjugate addition of malonate esters to α,β -unsaturated *N*-sulfonyl imines: an expeditious route to chiral δ -aminoesters and piperidones / M. Espinosa, G. Blay, L. Cardona, J. R. Pedro // Chem. - Eur. J. – 2013. – V. 19. – P. 14861–14866.

70. Espinosa, M. Copper-catalysed enantioselective Michael addition of malonic esters to β -trifluoromethyl- α , β -unsaturated imines / M. Espinosa, J. Herrera, G. Blay, L. Cardona, M. C. Muñoz, J. R. Pedro // Org. Biomol. Chem. – 2017. – V. 15. – P. 3849–3853.

71. Itoh, K. Enantioselective Michael additions of nitromethane by a catalytic double activation method using chiral Lewis acid and achiral amine catalysts / K. Itoh, S. Kanemasa // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – P. 13394–13395.

72. Itoh, K. Enantioselective enol lactone synthesis under double catalytic conditions / K. Itoh, M. Hasegawa, J. Tanaka, S. Kanemasa // Org. Lett. – 2005. – V. 7. – P. 979–981.

73. Ono, F. Catalytic activation of nucleophile precursors with metal acetates in alcohol media and applications to enantioselective Michael addition reactions / F. Ono, M. Hasegawa, S. Kanemasa, J. Tanaka // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – P. 5105–5107.

74. Wang, H. Asymmetric conjugate additions of 2-substituted benzofuran-3(2*H*)-ones to α,β unsaturated ketones catalyzed by chiral copper complexes / H. Wang, Y. Wang, C. Zhang, Y. Jiang, M. Chu, Z. Li, X. Du, D. Xu // Org. Biomol. Chem. – 2017. – V. 15. – P. 4191–4198.

75. Ray, S. K. Enantioselective synthesis of 3,4-dihydropyran derivatives via a Michael addition reaction catalysed by chiral pybox–diph–Zn(II) complex / S. K. Ray, S. Rout, V. K. Singh // Org. Biomol. Chem. – 2013. – V. 11. – P. 2412–2416.

76. Cichowicz, N. R. Concise enantioselective synthesis of oxygenated steroids via sequential copper(II)-catalyzed Michael addition/intramolecular aldol cyclization reactions / N. R. Cichowicz, W.

Kaplan, Y. Khomutnyk, B. Bhattarai, Z. Sun, P. Nagorny // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – V. 137. – P. 14341–14348.

77. Lu, S. F. Asymmetric Michael addition of nitroalkanes to nitroalkenes catalyzed by C₂-symmetric tridentate bis(oxazoline) and bis(thiazoline) zinc complexes / S. F. Lu, D. M. Du, J. Xu, S. W. Zhang // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – V. 128. – P. 7418–7419.

78. Blay, G. Enantioselective La^{III}-pyBOX-catalyzed nitro-Michael addition to (*E*)-2-azachalcones / G. Blay, C. Incerti, M. C. Muñoz, J. R. Pedro // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – V. 2013. – P. 1696–1705. 79. Palomo, C. Catalytic enantioselective conjugate addition of nitromethane to α '-hydroxy enones as surrogates of α , β -unsaturated carboxylic acids and aldehydes / C. Palomo, R. Pazos, M. Oiarbide, J. M. García // Adv. Synth. Catal. – 2006. – V. 348. – P. 1161–1164.

80. Simpson, A. J., Enantioselective nickel-catalyzed Michael additions of 2-acetylazaarenes to nitroalkenes / A. J. Simpson, H. W. Lam // Org. Lett. – 2013. – V. 15. – P. 2586–2589.

81. Hou, X. An efficient approach for the construction of trifluoromethylated all-carbon quaternary stereocenters: enantioselective Ni(II)-catalyzed Michael addition of 2-acetyl azaarene to β , β -disubstituted nitroalkenes / X. Hou, H. Ma, Z. Zhang, L. Xie, Z. H. Qin, B. Fu // Chem. Commun. – 2016. – V. 52. – P. 1470–1473.

82. Hao, X. Q. Cobalt(II)/(imidazoline–oxazoline)-catalyzed enantioselective Michael addition of 2acetyl azaarenes to β -CF₃- β -disubstituted nitroalkenes / X. Q. Hao, C. Wang, S. L. Liu, X. Wang, L. Wang, J. F. Gong, M. P. Song // Org. Chem. Front. – 2017. – V. 4. – P. 308–312.

83. Saito, S. Chiral calcium complexes as Brønsted base catalysts for asymmetric addition of α -amino acid derivatives to α , β -unsaturated carbonyl compounds / S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 5364–5365.

84. Tsubogo, T. Development of catalytic asymmetric 1,4-addition and [3+2] cycloaddition reactions using chiral calcium complexes / T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V. 130. – P. 13321–13332.

85. Kobayashi, S. Calcium-catalyzed diastereo-and enantioselective 1,4-addition of glycine derivatives to α , β -unsaturated esters / S. Kobayashi, T. Tsubogo, S. Saito, Y. Yamashita // Org. Lett. – 2008. – V. 10. – P. 807–809.

86. Tsubogo, T. Synthesis of optically active, unnatural α -substituted glutamic acid derivatives by a chiral calcium-catalyzed 1,4-addition reaction / T. Tsubogo, Y. Kano, K. Ikemoto, Y. Yamashita, S. Kobayashi // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – V. 21. – P. 1221–1225.

87. Steinkamp, A. D. Asymmetric copper-catalyzed vinylogous Mukaiyama Michael addition of cyclic dienol silanes to unsaturated α -keto phosphonates / A. D. Steinkamp, M. Frings, I. Thomé, I. Schiffers, C. Bolm // Chem. - Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 7705–7708.

88. Oyama, H. Highly enantioselective catalytic asymmetric Mukaiyama–Michael reactions of cyclic α -alkylidene β -oxo imides / H. Oyama, K. Orimoto, T. Niwa, M. Nakada // Tetrahedron: Asymmetry. – 2015. – V. 26. – P. 262–270.

89. Nagatani, K. Enantioselective Mukaiyama–Michael reaction of cyclic α -alkylidene β -keto phosphine oxide and phosphonate and asymmetric synthesis of (*R*)-homosarkomycin // K. Nagatani, A. Minami, H. Tezuka, Y. Hoshino, M. Nakada // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – P. 810–813.

90. Rout, S. An asymmetric vinylogous Mukaiyama–Michael reaction of α , β -unsaturated 2-acyl imidazoles catalyzed by chiral Sc(III)– or Er(III)–pybox complexes / S. Rout, A. Das, V. K. Singh // Chem. Commun. – 2017. – V. 53. – P. 5143–5146.

91. Liu, X. Chiral *N*,*N*'-dioxide ligands: synthesis, coordination chemistry and asymmetric catalysis /
X. Liu, L. Lin, X. Feng // Org. Chem. Front. – 2014. – V. 1. – P. 298–302.

92. Chen, D. Highly enantioselective Michael addition of malonate derivatives to enones catalyzed by an *N*,*N*'-dioxide–scandium(III) complex / D. Chen, Z. Chen, X. Xiao, Z. Yang, L. Lin, X. Liu, X. Feng // Chem. - Eur. J. – 2009. – V. 15. – P. 6807–6810.

93. Wang, Z. Highly enantioselective synthesis of α-stereogenic esters through catalytic asymmetric Michael addition of 4-oxo-4-arylbutenoates / Z. Wang, D. Chen, Z. Yang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng // Chem. - Eur. J. – 2010. – V. 16. – P. 10130–10136.

94. Zhou, L. Highly enantioselective Michael addition of malonates to β , γ -unsaturated α -ketoesters catalyzed by chiral *N*,*N*'-dioxide-Yttrium(III) complexes with convenient procedure / L. Zhou, L. Lin, W. Wang, J. Ji, X. Liu, X. Feng // Chem. Commun. – 2010. – V. 46. – P. 3601–3603.

95. Xiao, X. Direct asymmetric vinylogous Michael addition of 3-alkylidene oxindoles to chalcones catalyzed by a chiral *N*,*N*'-dioxide ytterbium(III) complex / X. Xiao, H. Mei, Q. Chen, X. Zhao, L. Lin, X. Liu, X. Feng // Chem. Commun. – 2015. – V. 51. – P. 580–583.

96. Ji, J. *N*,*N*'-Dioxide–scandium(III)-catalyzed asymmetric Michael addition of β , γ -unsaturated butenolides to α , β -unsaturated γ -keto esters / J. Ji, L. Lin, L. Zhou, Y. Zhang, Y. Liu, X. Liu, X. Feng // Adv. Synth. Catal. – 2013. – V. 355. – P. 2764–2768.

97. Yao, Q. Efficient synthesis of chiral trisubstituted 1,2-allenyl ketones by catalytic asymmetric conjugate addition of malonic esters to enynes / Q. Yao, Y. Liao, L. Lin, X. Lin, J. Ji, X. Liu, X. Feng // Angew. Chem., Int. Ed. – 2016. – V. 55. – P. 1859–1863.

98. Zhang, Z. Chiral Co(II) complex catalyzed asymmetric Michael reactions of β -ketoamides to nitroolefins and alkynones / Z. Zhang, X. Liu, Z. Wang, X. Zhao, L. Lin, X. Feng // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – P. 3797–3801.

99. Handa, S. *syn*-Selective catalytic asymmetric nitro-Mannich reactions using a heterobimetallic Cu–Sm–Schiff base complex / S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 4900–4901.

100. Chen, Z. Direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of β -keto phosphonate using a dinuclear Ni₂–Schiff base complex / Z. Chen, K. Yakura, S. Matsunaga, M. Shibasaki // Org. Lett. – 2008. – V. 10. – P. 3239–3242.

101. Chen, Z. A stable homodinuclear biscobalt(III)–Schiff base complex for catalytic asymmetric 1,4-addition reactions of β -keto esters to alkynones / Z. Chen, M. Furutachi, Y. Kato, S. Matsunaga, M. Shibasaki // Angew. Chem., Int. Ed. – 2009. – V. 121. – P. 2252–2254.

102. Furutachi, M. Catalytic asymmetric 1,4-additions of β -keto esters to nitroalkenes promoted by a bifunctional homobimetallic Co₂-Schiff base complex / M. Furutachi, Z. Chen, S. Matsunaga, M. Shibasaki // Molecules. – 2010. – V. 15. – P. 532–544.

103. Althaus, M. Chiral ruthenium PNNP complexes of non-enolized 1,3-dicarbonyl compounds: Acidity and involvement in asymmetric Michael addition / M. Althaus, C. Bonaccorsi, A. Mezzetti, F. Santoro // Organometallics. – 2006. – V. 25. – P. 3108–3110.

104. Santoro, F. Acidic ruthenium PNNP complexes of non-enolized 1,3-dicarbonyl compounds as catalysts for asymmetric Michael addition / F. Santoro, M. Althaus, C. Bonaccorsi, S. Gischig, A. Mezzetti // Organometallics. – 2008. – V. 27. – P. 3866–3878.

105. Kato, Y. A Homodinuclear Mn(III)₂–Schiff base complex for catalytic asymmetric 1,4-additions of oxindoles to nitroalkenes / Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131. – P. 9168–9169.

106. Mechler, M. Diastereodivergent asymmetric 1,4-addition of oxindoles to nitroolefins by using polyfunctional nickel-hydrogen-bond-azolium catalysts / M. Mechler, R. Peters // Angew. Chem., Int. Ed. – 2015. – V. 54. – P. 10303–10307.

107. Mechler, M. Macrocyclic salen–bis-NHC hybrid ligands and their application to the synthesis of enantiopure bi-and trimetallic complexes / M. Mechler, W. Frey, R. Peters // Organometallics. – 2014. – V. 33. – P. 5492–5508.

108. Shibasaki, M. Design and application of linked-BINOL chiral ligands in bifunctional asymmetric catalysis / M. Shibasaki, S. Matsunaga // Chem. Soc. Rev. – 2006. – V. 35. – P. 269–279.

109. Kumagai, N. A career in catalysis: Masakatsu Shibasaki / N. Kumagai, M. Kanai, H. Sasai // ACS Catal. – 2016. – V. 6. – P. 4699–4709.

110. Panetti, G. B. Expanding the rare-earth metal binolate catalytic multitool beyond enantioselective organic synthesis / G. B. Panetti, J. R. Robinson, E. J. Schelter, P. J. Walsh // Acc. Chem. Res. – 2021. – V. 54. – P. 2637–2648.

111. Arai, T. A new multifunctional heterobimetallic asymmetric catalyst for Michael additions and tandem Michael–aldol reactions / T. Arai, H. Sasai, K. I. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. – 1996. – V. 35. – P. 104–106.

112. Xu, Y. A practical large-scale synthesis of enantiomerically pure 3-[bis(methoxycarbonyl)methyl] cyclohexanone via catalytic asymmetric Michael reaction / Y. Xu, K.
Ohori, T. Ohshima, M. Shibasaki // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – P. 2585–2588.

113. Ohshima, T. Enantioselective total synthesis of (-)-strychnine: Development of a highly practical catalytic asymmetric carbon–carbon bond formation and domino cyclization / T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, M. Shibasaki // Tetrahedron. – 2004. – V. 60. – P. 9569–9588.

114. Ohshima, T. Enantioselective total synthesis of (–)-strychnine using the catalytic asymmetric Michael reaction and tandem cyclization / T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – P. 14546–14547.

115. Gröger, H. Shibasaki catalysts and their use for asymmetric synthetic applications by the chemical industry / H. Gröger // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – V. 2016. – P. 4116–4123.

116. Kim, Y. S. Stable, storable, and reusable asymmetric catalyst: A novel La-linked-BINOL complex for the catalytic asymmetric Michael reaction / Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – P. 6506–6507.

117. Takita, R. Highly enantioselective catalytic Michael reaction of α -substituted malonates using La-linked-BINOL complex in the presence of HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol) / R. Takita, T. Ohshima, M. Shibasaki // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – P. 4661–4665.

Harada, S. Direct catalytic asymmetric Michael reaction of hydroxyketones: Asymmetric Zn catalysis with a Et₂Zn/linked-BINOL complex / S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – P. 2582–2590.

119. Majima, K. Catalytic asymmetric Michael reaction of β -keto esters: Effects of the linker heteroatom in linked-BINOL / K. Majima, R. Takita, A. Okada, T. Ohshima, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – P. 15837–15845.

120. Park, S. Y. Catalytic asymmetric Michael reactions of dibenzyl malonate to α,β-unsaturated N-acylpyrroles using a La(O-*i*Pr)₃/Ph-linked-BINOL complex / S. Y. Park, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48. – P. 2815–2818.

121. Belokon, Y. N. Four hydroxyls are better than two. The use of a chiral lithium salt of 3,3'-bis-methanol-2,2'-binaphthol as a multifunctional catalyst of enantioselective Michael addition reactions / Y. N. Belokon, Z. T. Gugkaeva, V. I. Maleev, M. A. Moskalenko, A. T. Tsaloev, V. N. Khrustalev, K. V. Hakobyan // Tetrahedron: Asymmetry. – 2011. – V. 22. – P. 167–172.

122. Sakamoto, M. Enantioselective Michael addition of a malonic ester to a maleic ester catalyzed by lithium binaphtholate / M. Sakamoto, T. Kaneko, Y. Orito, M. Nakajima // Synlett. – 2016. – V. 27. – P. 2477–2480.

123. Kotani, S. Chiral lithium binaphtholate for enantioselective Michael addition of acyclic α -alkyl- β -keto esters to vinyl ketones / S. Kotani, M. Moritani, M. Nakajima // Asian J. Org. Chem. – 2015. – V. 4. – P. 616–618.

124. Gong, L. Chiral-auxiliary-mediated asymmetric synthesis of ruthenium polypyridyl complexes //
L. Gong, M. Wenzel, E. Meggers // Acc. Chem. Res. – 2013. – V. 46. – P. 2635–2644.

125. Huo, H. Asymmetric photoredox transition-metal catalysis activated by visible light / H. Huo, X. Shen, C. Wang, L. Zhang, P. Röse, L. A. Chen, K. Harms, M. Marsch, G. Hilt, E. Meggers // Nature – 2014. – V. 515. – P. 100–103.

126. Shen, X. Octahedral chiral-at-metal iridium catalysts: versatile chiral Lewis acids for asymmetric conjugate additions / X. Shen, H. Huo, C. Wang, B. Zhang, K. Harms, K. Meggers // Chem. - Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 9720–9726.

127. Ma, J. Expanding the family of bis-cyclometalated chiral-at-metal rhodium(III) catalysts with a benzothiazole derivative / J. Ma, X. Shen, K. Harms, E. Meggers // Dalton Trans. – 2016. – V. 45. – P. 8320–8323.

128. Wang, C. Asymmetric Lewis acid catalysis directed by octahedral rhodium centrochirality / C. Wang, L. A. Chen, H. Huo, X. Shen, K. Harms, L. Gong, E. Meggers // Chem. Sci. – 2015. – V. 6. – P. 1094–1100.

129. Sun, G. J. Chiral rhodium(III) complex-catalyzed cascade Michael-alkylation reactions: enantioselective synthesis of cyclopropanes / G. J. Sun, J. Gong, Q. Kang // J. Org. Chem. – 2017. – V. 82. – P. 796–803.

130. Li, S. W. Chiral-at-metal Rh(III) complex-catalyzed decarboxylative Michael addition of β -keto acids with α , β -unsaturated 2-acyl imidazoles or pyridine / S. W. Li, J. Gong, Q. Kang // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – P. 1350–1353.

131. Song, L. Asymmetric dual catalysis via fragmentation of a single rhodium precursor complex /
L. Song, L. Gong, E. Meggers // Chem. Commun. – 2016. – V. 52. – P. 7699–7702.

132. Gong, J. Rhodium(III)/amine synergistically catalyzed enantioselective alkylation of aldehydes with α , β -unsaturated 2-acyl imidazoles / J. Gong, K. Li, S. Qurban, Q. Kang // Chin. J. Chem. – 2016. – V. 34. – P. 1225–1235.

133. Qurban, S. Rhodium (III)/amine synergistically catalyzed enantioselective Michael addition of cyclic ketones with α , β -unsaturated 2-acyl imidazoles / S. Qurban, J. Gong, Y. Du, Q. Kang // Org. Chem. Front. – 2018. – V. 5. – P. 2870–2874.

 Manickam, G. A new C₂-symmetric heterobimetallic complex as a promoter for asymmetric Michael addition reactions / G. Manickam, G. Sundararajan // Tetrahedron: Asymmetry – 1997. – V.
 8. – P. 2271–2278.

135. Ji, J. Catalytic enantioselective conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes /
J. Ji, D. M. Barnes, J. Zhang, S. A. King, S. J. Wittenberger, H. E. Morton // J. Am. Chem. Soc. –
1999. – V. 121. – P. 10215–10216.

136. Barnes, D. M. Development of a catalytic enantioselective conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes for the synthesis of endothelin-A antagonist ABT-546. Scope, mechanism,

and further application to the synthesis of the antidepressant rolipram / D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – P. 13097–13105.

137. Halland, N. Direct asymmetric Michael reactions of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds and enamines catalyzed by chiral bisoxazoline – copper(II) complexes / N. Halland, T. Velgaard, K. A. Jørgensen // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – P. 5067–5074.

138. Comelles, J. Highly enantioselective electrophilic amination and Michael addition of cyclic βketoesters induced by lanthanides and (*S*,*S*)-ip-pybox: the mechanism / J. Comelles, A. Pericas, M. Moreno-Manas, A. Vallribera, G. Drudis-Solé, A. Lledos, T. Parella, A. Roglans, S. Garcia-Granda, L. Roces-Fernández // J. Org. Chem. – 2007. – V. 72. – P. 2077–2087.

139. Schätz, A. Dependence of enantioselectivity on the ligand/metal ratio in the asymmetric Michael addition of indole to benzylidene malonates: Electronic influence of substrates / A. Schätz, R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser // Chem. - Eur. J. – 2008. – V. 14. – P. 7259–7265.

140. Christoffers, J. Construction of quaternary stereocenters by Nickel-catalysis of asymmetric Michael reactions / J. Christoffers, U. Rößler, T. Werner // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – V. 2000. – P. 701–705.

141. Watanabe, M. Catalytic enantioselective Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by well-defined chiral Ru amido complexes / M. Watanabe, A. Ikagawa, H. Wang, K. Murata, T. Ikariya // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126. – P. 11148–11149.

142. Ikariya, T. Bifunctional transition metal-based molecular catalysts for asymmetric C-C and C-N bond formation / T. Ikariya, I. D. Gridnev // Chem. Rec. – 2009. – V. 9. – P. 106–123.

143. Arai, T. "Catalyst Analogue": a concept for constructing multicomponent asymmetric catalysts (MAC) by using a polymer support / T. Arai, T. Sekiguti, K. Otsuki, S. Takizawa, H. Sasai // Angew. Chem., Int. Ed. – 2003. – V. 42. – P. 2144–2147.

144. Hamashima, Y. Direct generation of nucleophilic chiral palladium enolate from 1,3-dicarbonyl compounds: catalytic enantioselective Michael reaction with enones / Y. Hamashima, D. Hotta, M. Sodeoka // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – P. 11240–11241.

145. Ghosh, A. K. C₂-Symmetric chiral bis(oxazoline)–metal complexes in catalytic asymmetric synthesis / A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello // Tetrahedron: Asymmetry – 1998. – V. 9. – P. 1–45.

146. McManus, H. A. Recent developments in the application of oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis / H. A. McManus, P. J. Guiry // Chem. Rev. – 2004. – V. 104. – P. 4151–4202.

147. Dagorne, S. Metal complexes incorporating monoanionic bisoxazolinate ligands: Synthesis, structures, reactivity and applications in asymmetric catalysis / S. Dagorne, S. Bellemin-Laponnaz, A. Maisse-François // Eur. J. Inorg. Chem. – 2007. – V. 2007. – P. 913–925.

148. Whitesell, J. K. C₂ Symmetry and asymmetric induction / J. K. Whitesell // Chem. Rev. – 1989. – V. 89. – P. 1581–1590.

149. Chotsaeng N. Enantioselective rhodium-catalysed addition of allylboron reagents to cyclic imines and enantioselective nickel-catalysed Michael additions of 2-acetylazaarenes to nitroalkenes. Doctoral dissertation. 2016. Edinburgh Research Archive. <u>http://hdl.handle.net/1842/16192</u>

150. Jusseau, X. Catalytic enantioselective vinylogous Mukaiyama–Michael addition of 2silyloxyfurans to cyclic unsaturated oxo esters / X. Jusseau, P. Retailleau, L. Chabaud, C. Guillou // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – P. 2289–2300.

151. Rout, S. Enantioselective Mukaiyama–Michael with 2-enoyl pyridine *N*-oxides catalyzed by PYBOX-DIPH-Zn(II)-complexes at ambient temperature / S. Rout, S. K. Ray, V. K. Singh // Org. Biomol. Chem. – 2013. – V. 11. – P. 4537–4545.

152. Tsubogo, T. Calcium chloride (CaCl₂) as catalyst for asymmetric organic reactions / T. Tsubogo,
Y. Yamashita, S. Kobayashi // Top. Catal. – 2014. – V. 57. – P. 935–939.

153. Tsubogo, T. Toward efficient asymmetric carbon–carbon bond formation: continuous flow with chiral heterogeneous catalysts / T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi // Chem. - Eur. J. – 2012. – V. 18. – P. 13624–13628.

154. Tsubogo, T. Multistep continuous-flow synthesis of (*R*)- and (*S*)-rolipram using heterogeneous catalysts / T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi // Nature. – 2015. – V. 520. – P. 329–332.

155. Poisson, T. Catalytic asymmetric protonation of chiral calcium enolates via 1,4-addition of malonates / T. Poisson, Y. Yamashita, S. Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – V. 132. – P. 7890–7892.

156. Ray, S. K. Enantioselective synthesis of coumarin derivatives by PYBOX-DIPH-Zn(II) complex catalyzed Michael reaction / S. K. Ray, P. K. Singh, N. Molleti, V. K. Singh // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – P. 8802–8808.

157. Desimoni, G. A new pyridine-2,6-bis(oxazoline) for efficient and flexible Lanthanide-based catalysts of enantioselective reactions with 3-alkenoyl-2-oxazolidinones / G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, A. Laurenti, M. Mella // Chem. - Eur. J. – 2005. – V. 11. – P. 3816–3824.

158. Espinosa, M. Lanthanum-pyBOX complexes as catalysts for the enantioselective conjugate addition of malonate esters to β ,γ-unsaturated α-ketimino esters / M. Espinosa, G. Blay, L. Cardona, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro // J. Coord. Chem. – 2018. – V. 71. – P. 864–873.

159. Desimoni, G. A new and highly efficient catalyst for the enantioselective Mukaiyama–Michael reaction between (E)-3-crotonoyl-1, 3-oxazolidin-2-one and 2-trimethylsilyloxyfuran / G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, M. Mella, M. G. Zampori, M. Zema // Tetrahedron – 2001. – V. 57. – P. 10203–10212.

160. Kim, S. G. Enantioselective Michael addition catalyzed by chiral tripodal oxazoline–t-BuOK complexes / S. G. Kim, K. H. Ahn //Tetrahedron Lett. – 2001. – V. 42. – P. 4175–4177.

161. Ye, M. C. Modular synthesis of chiral homo-and heterotrisoxazolines. Improving the enantioselectivity in the asymmetric Michael addition of indole to benzylidene malonate / M. C. Ye, B. Li, J. Zhou, X. L. Sun, Y. Tang // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – P. 6108–6110.

162. Zhou, Y. Y. Modification of pseudo-C₃-Symmetric trisoxazoline and its application to the Friedel-Crafts alkylation of indoles and pyrrole with alkylidene malonates / Y. Y. Zhou, X. L. Sun, B. H. Zhu, J. C. Zheng, J. L. Zhou, Y. Tang // Synlett. – 2011. – V. 2011. – P. 935–938.

163. Seitz, M. Predetermined helical chirality in octahedral complexes with a novel pentadentate C_2 -symmetrical chiral bis(oxazoline) ligand / M. Seitz, A. Kaiser, D. R. Powell, A. S. Borovik, O. Reiser // Adv. Synth. Catal. – 2004. – V. 346. – P. 737–741.

164. Seitz, M. Helical, nonracemic inorganic – organic hybrid polymers of cadmium halides with pentadentate bis(oxazoline) ligands / M. Seitz, A. Kaiser, S. Stempfhuber, M. Zabel, O. Reiser // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126. – P. 11426–11427.

165. Seitz, M. Enantiomerically pure pentagonal-bipyramidal metal complexes with predetermined helicity in the solid and solution states / M. Seitz, A. Kaiser, S. Stempfhuber, M. Zabel, O. Reiser // Inorg. Chem. – 2005. – V. 44. – P. 4630–4636.

166. Seitz, M. Helical chirality in pentacoordinate zinc complexes-selective access to both pseudoenantiomers with one ligand configuration / M. Seitz, S. Stempfhuber, M. Zabel, M. Schütz, O. Reiser // Angew. Chem., Int. Ed. – 2004. – V. 44. – P. 242–245.

167. Pfaltz, A. From corrin chemistry to asymmetric catalysis-a personal account / A. Pfaltz // Synlett
– 1999. – V. 1999. – P. 835–842.

168. Shin, M. Cu^I-catalysed enantioselective alkyl 1,4-additions to (*E*)-nitroalkenes and cyclic enones with phosphino-oxazoline ligands / M. Shin, M. Gu, S. S. Lim, M. J. Kim, J. Lee, H. Jin, Y. H. Jang, B. Jung // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – V. 2018. – P. 3122–3130.

169. Christoffers, J. Synthesis of chiral tridentate oxazolines with thioether and heteroaryl donor groups and their application in the catalysis of asymmetric Michael reactions / J. Christoffers, A. Mann, J. Pickardt // Tetrahedron. – 1999. – V. 55. – P. 5377–5388.

170. Rasappan, R. Metal-bis(oxazoline) complexes: From coordination chemistry to asymmetric catalysis / R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser // Coord. Chem. Rev. – 2008. – V. 252. – P. 702–714.

171. Desimoni, G. The first enantioselective synthesis of both Diels-Alder enantiomers with the same bis(oxazoline)-magnesium perchlorate chiral catalyst / G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti // Tetrahedron lett. – 1996. – V. 37. – P. 3027–3030.

172. Evans, D. A. Chiral Bis(oxazoline) copper(II) complexes as Lewis acid catalysts for the enantioselective Diels- Alder reaction / D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – V. 121. – P. 7559–7573.

173. Evans, D. A. Chiral copper(II) complexes as Lewis acids for catalyzed cycloaddition, carbonyl addition, and conjugate addition reactions / D. A. Evans, T. Rovis, J. S. Johnson // Pure Appl. Chem. – 1999. – V. 71. – P. 1407–1415.

174. Evans, D. A. *C*₂-Symmetric Cu(II) complexes as chiral Lewis acids. Catalytic enantioselective Michael addition of silylketene acetals to alkylidene malonates / D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – V. 121. – P. 1994–1995.

175. Kitajima, H. A new methodology for the stereoselective synthesis of 4-substituted butenolides: Asymmetric Michael addition reaction of 2-(trimethylsilyloxy)furans to oxazolidinone enoates / H. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki // Tetrahedron. – 1997. – V. 53. – P. 17015–17028.

176. Evans, D. A. Enantioselective Lewis acid catalyzed Michael reactions of alkylidene malonates. Catalysis by C₂-symmetric bis(oxazoline) copper(II) complexes in the synthesis of chiral, differentiated glutarate esters / D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. W. Downey, J. S. Tedrow // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – P. 9134–9142.

177. Evans, D. A. An improved procedure for the preparation of 2,2-Bis[2-[4(S)-tert-butyl-1,3-oxazolinyl]]propane [(S,S)-tert-Butylbis(oxazoline)] and derived copper(II) complexes / D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel // J. Org. Chem. – 1998. – V. 63. – P. 4541–4544.

178. Zhou, J. Controllable enantioselective Friedel–Crafts reaction¹ between indoles and alkylidene malonates catalyzed by pseudo-C₃-symmetric trisoxazoline copper(II) complexes / J. Zhou, M. C. Ye, Z. Z. Huang, Y. Tang // J. Org. Chem. – 2004. – V. 69. – P. 1309–1320.

179. Rasappan, R. Highly enantioselective Michael additions of indole to benzylidene malonate using simple bis(oxazoline) ligands: importance of metal/ligand ratio / R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser // Org. Lett. – 2006. – V. 8. – P. 6099–6102.

180. Foltz, C. Exploiting C₃-symmetry in the dynamic coordination of a chiral trisoxazoline to copper(II): improved enantioselectivity, and catalyst stability in asymmetric lewis acid catalysis / C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade // Chem. Commun. – 2005. – V. 40. – P. 5115–5117.

181. Dro, C. A C₃-symmetrical chiral trisoxazoline zinc complex as a functional model for zinc hydrolases: Kinetic resolution of racemic chiral esters by transesterification / C. Dro, S. Bellemin-Laponnaz, R. Welter, L. H. Gade // Angew. Chem. – 2004. – V. 116. – P. 4579–4582.

182. Ward, B. D. C₃ chirality in polymerization catalysis: A highly active dicationic scandium(III) catalyst for the isoselective polymerization of 1-Hexene / B. D. Ward, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade // Angew. Chem. Int. Ed. -2005. -V. 44. -P. 1668–1671.

183. Zhou, J. Sidearm effect: improvement of the enantiomeric excess in the asymmetric Michael addition of indoles to alkylidene malonates / J. Zhou, Y. Tang // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – P. 9030–9031.

184. Mlynarski, J. Chiral Lewis acids in organic synthesis / Ed. by H.C. Aspinall // John Wiley & Sons. – 2017. – V. 8. – P. 261–298.

185. Nichols, P. J. Preparation of pyrrolidine-based PDE4 inhibitors via enantioselective conjugate addition of α -substituted malonates to aromatic nitroalkenes / P. J. Nichols, J. A. DeMattei, B. R. Barnett, N. A. LeFur, T. H. Chuang, A. D. Piscopio, K. Koch // Org. Lett. – 2006. – V. 8. – P. 1495–1498.

186. Sibi, M. P. Reversal of stereochemistry in enantioselective transformations. Can they be planned or are they just accidental? / M. P. Sibi, M. Liu // Curr. Org. Chem. – 2001. – V. 5. – P. 719–755.

187. Mc Cartney, D. The asymmetric Heck and related reactions / D. Mc Cartney, P. J. Guiry // Chem. Soc. Rev. – 2011. – V. 40. – P. 5122–5150.

188. Majumdar, K. C. Iron-catalyzed synthesis of heterocycles / K. C. Majumdar, N. De, T. Ghosh, B. Roy // Tetrahedron – 2014. – V. 33. – P. 4827–4868.

Pellissier, H. Recent developments in enantioselective metal-catalyzed domino reactions / H.
 Pellissier // Adv. Synth. Catal. – 2016. – V. 358. – P. 2194–2259.

190. Pellissier, H. Synthesis of chiral heterocycles through enantioselective metal-catalyzed domino reactions / H. Pellissier // Targets Heterocycl. Syst. – 2021. – V. 25. – P. 53–77.

191. Reznikov, A. N. Recent developments in asymmetric Heck type cyclization reactions for constructions of complex molecules / A. N. Reznikov, M. A. Ashatkina, Y. N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – P. 5673–5701.

192. Husson, H. P. Asymmetric synthesis of nitrogen heterocycles / Ed. by J. Royer // John Wiley & Sons. – 2009. – 425 p.

193. O'Hagan, D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids / D. O'Hagan // Nat.
Prod. Rep. - 2000. - V. 17. - P. 435-446.

194. Michael, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids / J. P. Michael // Nat. Prod. Rep. – 2005. –
V. 22. – P. 603–626.

195. Olivier, W. J. Synthesis of pyrrolidine-and γ -lactam-containing natural products and related compounds from pyrrole scaffolds / W. J. Olivier, J. A. Smith, A. C. Bissember // Chem. Rec. – 2021. – V. 22. – e202100277

196. Bhat, C. Recent advances in the synthesis of naturally occurring pyrrolidines, pyrrolizidines and indolizidine alkaloids using proline as a unique chiral synthon / C. Bhat, S. G. Tilve // RSC Adv. – 2014. – V. 4. – P. 5405–5452.

197. Michael, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids / J. P. Michael // Nat. Prod. Rep. – 2008. –
V. 25. – P. 139–165.

198. Hollmann, M. Cloned glutamate receptors / M. Hollmann, S. Heinemann // Annu. Rev. Neurosci.-1994. - V. 17. - P. 31-108.

199. Omura, S. Lactacystin, a novel microbial metabolite, induces neuritogenesis of neuroblastoma cells / S. Omura, T. Fujimoto, K. Otoguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki // J. Antibiot. – 1991. – V. 44. – P. 113–116.

200. Omura, S. Lactacystin: first-in-class proteasome inhibitor still excelling and an exemplar for future antibiotic research / S. Omura, A. Crump // J. Antibiot. – 2019. – V. 72. – P. 189–201.

201. Iwanami, S. Synthesis and neuroleptic activity of benzamides. Cis-N-(1-benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-(methylamino) benzamide and related compounds / S. Iwanami, M. Takashima, Y. Hirata, O. Hasegawa, S. Usuda // Eur. J. Med. Chem. – 1981. – V. 24. – P. 1224–1230.

202. Vinogradov, M. G. Recent advances in the asymmetric synthesis of pharmacology-relevant nitrogen heterocycles via stereoselective aza-Michael reactions / M. G. Vinogradov, O. V. Turova, S. G. Zlotin // Org. Biomol. Chem. – 2019. – V. 17. – P. 3670–3708.

203. Han, M. Y. Recent advances in organocatalytic asymmetric synthesis of polysubstituted pyrrolidines / M. Y. Han, J. Y. Jia, W. Wang // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – P. 784–794.

204. Sweet, J. A. Synthesis and characterization of new amine-imine ligands based on trans-2,5disubstituted pyrrolidines / J. A. Sweet, J. M. Cavallari, W. A. Price, J. W. Ziller, D. V. McGrath // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – V. 8. – P. 207–211.

205. Chen, H. Chiral amine-imine ligands based on trans-2,5-disubstituted pyrrolidines and their application in the palladium-catalyzed allylic alkylation / H. Chen, J. A. Sweet, K. C. Lam, A. L. Rheingold, D. V. McGrath // Tetrahedron: Asymmetry. – 2009. – V. 20. – P. 1672–1682.

206. Dalko, P. I. In the golden age of organocatalysis / P. I. Dalko, L. Moisan // Angew. Chem., Int. Ed. – 2004. – V. 43. – P. 5138–5175.

207. Mukherjee, S. Asymmetric enamine catalysis / S. Mukherjee, J. W.Yang, S. Hoffmann, B. List // Chem. Rev. – 2007. – V. 107. – P. 5471–5569.

208. Iza, A. The organocatalytic [3+2] cycloaddition of azomethine ylides and α,β -unsaturated aldehydes as a convenient tool for the enantioselective synthesis of pyrrolizidines and indolizidines / A. Iza, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, J. I. Martínez // Org. Biomol. Chem. – 2010. – V. 8. – P. 2238–2244.

209. Reboredo, S. An amine-catalyzed enantioselective [3+2] cycloaddition of azomethine ylides and α,β -unsaturated aldehydes: applications and mechanistic implications / S. Reboredo, E. Reyes, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, A. de Cózar, F. P. Cossío // Chem. - Eur. J. – 2012. – V. 18. – P. 7179–7188.

210. Zhang, Y. Enantioselective direct synthesis of free cyclic amines via intramolecular reductive amination / Y. Zhang, Q. Yan, G. Zi, G. Hou // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – P. 4215–4218.

211. Zhou, H. Enantioselective Synthesis of 2-Substituted pyrrolidines via intramolecular reductive amination / H. Zhou, W. Zhao, T. Zhang, H. Guo, H. Huang, M. Chang // Synthesis. – 2019. – V. 51. – P. 2713–2719.

212. Kawabata, T. Powdered KOH in DMSO: An efficient base for asymmetric cyclization via memory of chirality at ambient temperature / T. Kawabata, K. Moriyama, S. Kawakami, K. Tsubaki // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V. 130. – P. 4153–4157.

213. Kolaczkowski, L. A memory of chirality approach to the stereoselective synthesis of 4-hydroxy- α -methylprolines // L. Kolaczkowski, D. M Barnes // Org. Lett. – 2007. – V. 9. – P. 3029–3032.

214. Yan, Z. A concise total synthesis of (–)-dehydroclausenamide utilizing the novel formation of cis-epoxide as the key step / Z. Yan, J. Wang, W. Tian // Tetrahedron Lett. – 2003. – V. 44. – P. 9383–9384.

215. Sakaguchi, H. Stereocontrolled total synthesis of (-)-kainic acid / H. Sakaguchi, H. Tokuyama,
T. Fukuyama // Org. Lett. - 2007. - V. 9. - P. 1635–1638.

216. Pinto, A. C. Synthesis of chiral pyrrolidine and pyrrole derivatives through the chemoselective Dieckmann reaction of α , β -aminodiesters / A. C. Pinto, R. V. Abdala, P. R. R. Costa // Tetrahedron: Asymmetry. – 2000. – V. 11. – P. 4239–4243.

217. Wang, Y. Synthesis of enantiopure *N*-protected 4,5-disubstituted 3-pyrrolidinones and *N*-protected 2,5-disubstituted 3-pyrrolidinones via the Dieckmann reaction of dicarbonyl compounds derived from enantiopure β -amino esters / Wang Y., Ma D. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2001. – V. 12. – P. 725–730.

218. Barco, A. A new approach to kainoids through tandem Michael reaction methodology: application to the enantioselective synthesis of (+)- and (-)-.alpha. -allokainic acid and to the formal synthesis of (-)-.alpha.-kainic acid / A. Barco, S. Benetti, G. Spalluto, A. Casolari, G. P. Pollini, V. Zanirato // J. Org. Chem. – 1992. – V. 57. – P. 6279–6286.

219. Liu, G. Pyrrolidine-3-carboxylic acids as endothelin antagonists. 3. Discovery of a potent, 2nonaryl, highly selective ETA antagonist (A-216546) / G. Liu, K. J. Henry, B. G. Szczepankiewicz, M. Winn, N. S. Kozmina, S. A. Boyd, J. Wasicak, T. W. von Geldern, J. R. Wu-Wong, W. J. Chiou, D. B. Dixon, B. Nguyen, K. C. Marsh, T. J. Opgenorth // J. Med. Chem. – 1998. – V. 41. – P. 3261–3275.

220. Lubkoll, J. Mimicry of polyketide synthases – enantioselective 1,4-addition reactions of malonic acid half-thioesters to nitroolefins / J. Lubkoll, H. Wennemers // Angew. Chem., Int. Ed. – 2007. – V. 46. – P. 6841–6844.

221. Furutachi, M. A heterobimetallic Ni/La-salan complex for catalytic asymmetric decarboxylative 1,4-addition of malonic acid half-thioester / M. Furutachi, S. Mouri, S. Matsunaga, M. Shibasaki // Chem. - Asian J. – 2010. – V. 5. – P. 2351–2354.

222. 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. – V. 101. – e1800170.

223. Pat. WO 2007031263 (A1), IPC C07D207/26. 4-Substituted pyrrolidin-2-ones and their use / C. Ates, F. Lurquin, Y. Quesnel, A. Schule - № EP 20050020080 20050915; prior. date 15.09.2005; publ. date 22.03.2007. - P. 23–24.

224. Sibiryakova, A. E. Asymmetric synthesis of adamantyl GABA analogues / A. E. Sibiryakova, V. A. Shiryaev, A. N. Reznikov, A. A. Kabanova, Y. N. Klimochkin // Synthesis. – 2019. – V. 51. – P. 463–469.

225. Guilard, R. Applications: Past, Present and Future / Ed. by R. Guilard, K. M. Kadish, K. M. Smith // The porphyrin handbook – New York: Academic Press. 2000. – V. 6. – P. 341.

226. Kadish, K. M. Medical Aspects of Porphyrins / Ed. by K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard // The porphyrin handbook – New York: Academic Press. 2003. – V. 14. – P. 347.

227. Tyroller, S. New sources of dietary myosmine uptake from cereals, fruits, vegetables, and milk / S. Tyroller, W. Zwickenpflug, E. Richter // J. Agric. Food Chem. – 2002. – V. 50. – P. 4909–4915.

228. Castellano, S. Small-molecule inhibitors of protein geranylgeranyltransferase type I / S. Castellano, H. D. Fiji, S. S. Kinderman, M. Watanabe, P. de Leon, F. Tamanoi, O. Kwon // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 5843–5845.

229. Behr, J. B. Synthesis and L-fucosidase inhibitory potency of a cyclic sugar imine and its pyrrolidine analogue / J. B. Behr, M. S. Pearson, C. Bello, P. Vogel, R. Plantier-Royon // Tetrahedron: Asymmetry. – 2008. – V. 19. – P. 1829–1832.

230. Magedov, I. V. Novel three-component synthesis and antiproliferative properties of diversely functionalized pyrrolines / I. V. Magedov, G. Luchetti, N. M. Evdokimov, M. Manpadi, W. F. Steelant, S. V. Slambrouck, P. Tongwa, M. Yu. Antipin, A. Kornienko // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – P. 1392–1396.

231. Snider, B. B. Syntheses of ficuseptine, juliprosine, and juliprosopine by biomimetic intramolecular Chichibabin pyridine syntheses / B. B. Snider, B. J. Neubert // Org. Lett. – 2005. – V. 7. – P. 2715–2718.

232. Davis, F. A. Asymmetric total synthesis of (*S*)-(+)-cocaine and the first synthesis of cocaine C-1 analogs from *N*-sulfinyl β -amino ester ketals / F. A. Davis, N. Theddu, R. Edupuganti // Org. Lett. – 2010. – V. 12. – P. 4118–4121.

233. Nebe, M. M. 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrole-2-carbonitriles: useful intermediates in the synthesis of fused pyrroles and 2,2'-bipyrroles / M. M. Nebe, M. Kucukdisli, T. Opatz // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – P. 4112–4121.

234. Zhang, H. A short total synthesis of (\pm)-epimeloscine and (\pm)-meloscine enabled by a cascade radical annulation of a divinylcyclopropane / H. Zhang, D. P. Curran // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – V. 133. – P. 10376–10378.

235. Ritthiwigrom, T. Total synthesis of uniflorine A, casuarine, australine, 3-*epi*-australine, and 3,7di-*epi*-australine from a common precursor / T. Ritthiwigrom, A. C. Willis, S. G. Pyne // J. Org. Chem. - 2010. - V. 75. - P. 815–824.

236. Miyauchi, R. Nectrisine biosynthesis genes in Thelonectria discophora SANK 18292: identification and functional analysis / R. Miyauchi, C. Ono, T. Ohnuki, Y. Shiba // Appl. Environ. Microbiol. – 2016. – V. 82. – P. 6414–6422.

237. Schann, S. Synthesis and biological evaluation of pyrrolinic isosteres of Rilmenidine. Discovery of *cis-/trans*-dicyclopropylmethyl-(4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-amine (LNP 509), an I₁ imidazoline receptor selective ligand with hypotensive activity / S. Schann, V. Bruban, K. Pompermayer, J. Feldman, B. Pfeiffer, P. Renard, E. Scalbert, P. Bousquet, J. D. Ehrhardt // J. Med. Chem. – 2001. – V. 44. – P. 1588–1593.

238. Zhao, M. X. Cinchona alkaloid squaramide-catalyzed asymmetric Michael addition of α -aryl isocyanoacetates to β -trifluoromethylated enones and its applications in the synthesis of chiral β -trifluoromethylated pyrrolines / M. X. Zhao, H. K. Zhu, T. L. Dai, M. Shi // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80. – P. 11330–11338.

239. Newcomb, E. T. Total synthesis of gelsenicine via a catalyzed cycloisomerization strategy / E. T. Newcomb, P. C. Knutson, B. A. Pedersen, E. M. Ferreira // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – V. 138. – P. 108–111.

240. Shvekhgeimer, M. G. A. Methods for the synthesis of 3,4-2*H*-dihydropyrroles (Δ^1 -pyrrolines) and their chemical transformations / M. G. A. Shvekhgeimer // Chem. Heterocycl. Compd. – 2003. – V. 39. – P. 405–448.

241. Asghari, S. Three-component, one-pot synthesis of new functionalized pyrrolines / S. Asghari,
M. Qandalee // Synth. Commun. – 2010. – V. 40. – P. 2172–2177.

242. Schlegel, M. Rapid construction of complex 2-pyrrolines through Lewis acid-catalyzed, sequential three-component reactions via *in situ*-generated 1-azaallyl cations / M. Schlegel, C. Schneider // Org. Lett. – 2018. – V. 20. – P. 3119–3123.

243. Cui, B. TfOH-catalyzed formal [3+2] cycloaddition of cyclopropane 1,1-diesters with nitriles /
B. Cui, J. Ren, Z. Wang // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – P. 790–796.

244. Pandit, P. First synthesis of fused- Δ^1 -pyrrolines via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of ketoimine: A complete diastereoselective approach / P. Pandit, N. Chatterjee, D. K. Maiti // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – P. 1285–1287.

245. Wender, P. A. Cyclocarboamination of alkynes with aziridines: synthesis of 2,3-dihydropyrroles by a catalyzed formal [3+2] cycloaddition / P. A. Wender, D. Strand // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131. – P. 7528–7529.

246. Campos, P. J. Simple and versatile synthesis of 1-pyrroline derivatives through thermal rearrangement of *N*-cyclopropylimines / P. J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro, M. A. Rodríguez // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – P. 8811–8813.

247. Soldevilla, A. The *N*-cyclopropylimine-1-pyrroline photorearrangement as a synthetic tool: scope and limitations / A. Soldevilla, D. Sampedro, P. J. Campos, M. A. Rodríguez // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – P. 6976–6979.

248. Hudlicky, T. From discovery to application: 50 years of the vinylcyclopropane–cyclopentene rearrangement and its impact on the synthesis of natural products / T. Hudlicky, J. W. Reed // Angew. Chem., Int. Ed. – 2010. – V. 49. – P. 4864–4876.

249. Li, L. Highly diastereo- and enantioselective Michael addition of nitroalkanes to 2-enoyl-pyridine *N*-oxides catalyzed by scandium(III)/copper(II) complexes / L. Li, S. Zhang, Y. Hu, Y. Li, C. Li, Z. Zha, Z. Wang // Chem. - Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 12885–12888.

250. Pogocki, D. Application of nicotine enantiomers, derivatives and analogues in therapy of neurodegenerative disorders / D. Pogocki, T. Ruman, M. Danilczuk, M. Danilczuk, M. Celuch, E. Wałajtys-Rode // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – V. 563. – P. 18–39.

251. Strohmeier, M. Asymmetric conjugate addition of glycine derivatives under copper catalysis / M. Strohmeier, K. Leach, M. A. Zajac // Angew. Chem., Int. Ed. – 2011. – V. 50. – P. 12335–12338.

252. Liu, B. Cu(I)-catalyzed Michael addition of ketiminoesters to β-trifluoromethyl β , β -disubstituted enones: rapid access to 1-pyrrolines bearing a quaternary all-carbon stereocenter / B. Liu, Z. M. Zhang, B. Xu, S. Xu, H. H. Wu, Y. Liu, J. Zhang // Org. Chem. Front. – 2017. – V. 4. – P. 1772–1776.

253. Konno, T. Silver/ThioClickFerrophos complex as an effective catalyst for asymmetric conjugate addition of glycine imino ester to unsaturated malonates and α -enones / T. Konno, S. Watanabe, T. Takahashi, Y. Tokoro, S. I. Fukuzawa // Org. Lett. – 2013. – V. 15. – P. 4418–4421.

254. Bai, X. F. Asymmetric Michael addition of aldimino esters with chalcones catalyzed by silver/Xing-Phos: mechanism-oriented divergent synthesis of chiral pyrrolines / X. F. Bai, L. Li, Z. Xu, Z. J. Zheng, C. G. Xia, Y. M. Cui, L. W. Xu // Chem. - Eur. J. – 2016. – V. 22. – P. 10399–10404. 255. Amat, M. Enantioselective synthesis of indole alkaloids from chiral lactams / M. Amat, M. Perez, J. Bosch // Synlett. – 2011. – V. 2011. – P. 143–160.

256. McLaughlin, N. P. The chemistry and biology of febrifugine and halofuginone / N. P. McLaughlin, P. Evans, M. Pines // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – P. 1993–2004.

257. Raheem, I. T. Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine / I. T. Raheem, S. N. Goodman, E. N. Jacobsen // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126. – P. 706–707.

258. Yao, Q. *N*,*N*'-dioxide/gadolinium(III)-catalyzed asymmetric conjugate addition of nitroalkanes to α , β -unsaturated pyrazolamides / Q. Yao, Z. Wang, Y. Zhang, X. Liu, L. Lin, X. Feng // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80. – P. 5704–5712.

259. Wang, Z. Highly diastereo- and enantioselective Michael addition of 3-substituted benzofuran-2(3*H*)-ones to 4-oxo-enoates catalyzed by lanthanide(III) complexes / Z. Wang, Q. Yao, T. Kang, J. Feng, X. Liu, L. Lin, X. Feng // Chem. Commun. – 2014. – V. 50. – P. 4918–4920.

260. Jensen, K. L. Asymmetric synthesis of γ-nitroesters by an organocatalytic one-pot strategy / K. L. Jensen, P. H. Poulsen, B. S. Donslund, F. Morana, K. A. Jørgensen // Org. Lett. – 2012. – V. 14. – P. 1516–1519.

261. Maiti, S. Brief, efficient and highly diastereoselective synthesis of (\pm) -pumiliotoxin C based on the generation of an octahydroquinoline precursor via a four-component reaction / S. Maiti, J. C. Menéndez // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – P. 10554–10556.

262. Fattorusso, E. Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis and biology / Ed. by E. Fattorusso, O. Taglialatela-Scafati // John Wiley & Sons. – 2007. – 689 p.

263. Akinboye, E. S. / Biological activities of emetine // E. S. Akinboye, O. Bakare // Open Nat. Prod.
J. - 2011. - V. 4. - P. 8-15.

264. Ruiz-Sanchis, P. Structure, bioactivity and synthesis of natural products with hexahydropyrrolo[2,3-b]indole / P. Ruiz-Sanchis, S. A. Savina, F. Albericio, M. Alvarez // Chem. - Eur. J. - 2011. - V. 17. - P. 1388-1408.

265. Uludag, N. An effective approach to the strychnos alkaloids: total synthesis of tubifolidine / N. Uludag // Chem. Nat. Compd. – 2021. – V. 57. – P. 491–496.

266. Hu, M. Lycorine is a novel inhibitor of the growth and metastasis of hormone-refractory prostate cancer / M. Hu, S. Peng, Y. He, M. Qin, X. Cong, Y. Xing, M. Liu, Z.Yi // Oncotarget. – 2015. – V. 6. – P. 15348–15361.

267. Lamoral-Theys, D. Lycorine and its derivatives for anticancer drug design / D. Lamoral-Theys,
C. Decaestecker, V. Mathieu, J. Dubois, A. Kornienko, R. Kiss, A. Evidente, L. Pottier // Mini-Rev.
Med. Chem. - 2010. - V. 10. - P. 41-50.

268. Chen, D. Design, synthesis and structure-activity relationship optimization of lycorine derivatives for HCV inhibition / D. Chen, J. Cai, J. Cheng, C. Jing, J. Yin, J. Jiang, Z. Peng, X. Hao // Sci. Rep. -2015. - V. 5. - P. 1-9.

269. Shimizu, S. Catalytic asymmetric synthesis of tubifolidine / S. Shimizu, K. Ohori, T. N. Arai, H. Sasai, M. A. Shibasaki // J. Org. Chem. – 1998. – V. 63. – P. 7547–7551.

270. Evans, D. A. Enantioselective Friedel–Crafts alkylations catalyzed by bis(oxazolinyl) pyridine–Scandium(III) triflate complexes / D. A. Evans, K. R. Fandrick, H. J. Song, K. A. Scheidt, R. Xu // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 10029–10041.

271. Huang, Y. Enantioselective Friedel–Crafts reaction of β -trifluoromethylated acrylates with pyrroles and its application to the synthesis of trifluorinated heliotridane / Y. Huang, E. Tokunaga, S. Suzuki, M. Shiro, N. Shibata // Org. Lett. – 2010. – V. 12. – P. 1136–1138.

272. Mitsunuma, H. Catalytic asymmetric total synthesis of chimonanthine, folicanthine, and calycanthine through double Michael reaction of bisoxindole / H. Mitsunuma, M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga // Angew. Chem. – 2012. – V. 124. – P. 5307–5311.

273. Chen, J. Enantioselective total synthesis of (-)-stenine / J. Chen, J. Chen, Y. Xie, H. Zhang // Angew. Chem., Int. Ed. – 2012. – V. 51. – P. 1024–1027.

274. Chen, J. Asymmetric total synthesis of (–)-stenine / J. Chen, Y. Xie, J. Chen, H. Zhang // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 3747–3755.

275. Kitani, S. Avenolide, a Streptomyces hormone controlling antibiotic production in Streptomyces avermitilis / S. Kitani, K. T. Miyamoto, S. Takamatsu, E. Herawati, H. Iguchi, K. Nishitomi, M. Uchida, T. Nagamitsu, S. Omura, H. Ikeda, T. Nihira // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2011. – V. 108. – P. 16410–16415.

276. Bandichhor, R. Paraconic acids – the natural products from lichen symbiont / R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser // Natural Product Synthesis I. – 2004. – P. 43–72.

277. Csuk, R. Synthesis and biological evaluation of antitumor-active Arglabin derivatives / R. Csuk,
A. Heinold, B. Siewert, S. Schwarz, A. Barthel, R. Kluge, D. Ströhl // Arch. Pharm. – 2012. – V. 345.
– P. 215–222.

278. Lone, S. H. Arglabin: from isolation to antitumor evaluation / S. H. Lone, K. A. Bhat, M. A. Khuroo // Chem.-Biol. Interact. – 2015. – V. 240. – P. 180–198.

279. Evans, P. A. Stereoselective construction of cis-2,6-disubstituted tetrahydropyrans via the reductive etherification of δ -trialkylsilyloxy substituted ketones: total synthesis of (–)-centrolobine / P. A. Evans, J. Cui, S. J. Gharpure // Org. Lett. – 2003. – V. 5. – P. 3883–3885.

280. Endo, A. Compactin (ML-236B) and related compounds as potential cholesterol-lowering agents that inhibit HMG-CoA reductase / Endo A. // J. Med. Chem. – 1985. – V. 28. – P. 401–405.

281. Spino, C. Enantioselective synthesis of (+)- and (-)-dihydrokawain / C. Spino, N. Mayes, H. Desfosses, S. Sotheeswaran // Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – P. 6503–6506.

282. Mhaidat, N. M. Altholactone induces apoptotic cell death in human colorectal cancer cells / N.
M. Mhaidat, K. K. Abdul-Razzak, A. S. Alkofahi, A. M. Alsarhan, A. N. Aldaher, R. F. Thorne // Phytother. Res. – 2012. – V. 26. – P. 926–931.

283. Marco, J. A. Stereoselective syntheses of naturally occurring 5,6-dihydropyran-2-ones / J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, E. Falomir // Tetrahedron. – 2007. – V. 14. – P. 2929–2958.

284. Kumar, T. M. Catalytic asymmetric synthesis of isochroman derivatives / T. M. Kumar, K. Joshi,
P. Chauhan // Adv. Synth. Catal. – 2020. – V. 362. – P. 1907–1926.

285. Ahmad, T. The oxa-Michael reaction in the synthesis of 5- and 6-membered oxygen-containing heterocycles / T. Ahmad, N. Ullah // Org. Chem. Front. – 2021. – V. 8. – P. 1329–1344.

286. Larrosa, I. Synthesis of six-membered oxygenated heterocycles through carbon–oxygen bond-forming reactions / I. Larrosa, P. Romea, F. Urpí // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – P. 2683–2723.

287. Hoffmann, N. Enantioselective synthesis of heterocyclic compounds using photochemical reactions / N. Hoffmann // Photochem. Photobiol. Sci. – 2021. – V. 20. – P. 1657–1674.

288. Du, H. Enantioselective catalysis of the Hetero-Diels–Alder reaction between Brassard's diene and aldehydes by hydrogen-bonding activation: a one-step synthesis of (*S*)-(+)-dihydrokawain / H. Du, D. Zhao, K. Ding // Chem. - Eur. J. -2004. - V. 10. - P. 5964-5970.

289. Lin, L. Efficient enantioselective Hetero-Diels–Alder reaction of Brassard's diene with aliphatic aldehydes: a one-step synthesis of (R)-(+)-Kavain and (S)-(+)-dihydrokavain / L. Lin, Z. Chen, X. Yang, X. Liu, X. Feng // Org. Lett. – 2008. – V. 10. – P. 1311–1314.

290. Smith, T. E. Versatile asymmetric synthesis of the kavalactones: first synthesis of (+)-kavain / T.
E. Smith, M. Djang, A. J. Velander, C. W. Downey, K. A. Carroll, S. Van Alphen // Org. Lett. – 2004.
– V. 6. – P. 2317–2320.

291. Kaur, N. Organo or metal complex catalyzed synthesis of five-membered oxygen heterocycles / N. Kaur, N. Ahlawat, P. Grewal, P. Bhardwaj, Y. Verma // Curr. Org. Chem. – 2019. – V. 23. – P. 2822–2847.

292. Parsons, A. T. Catalytic enantioselective synthesis of tetrahydrofurans: a dynamic kinetic asymmetric [3+2] cycloaddition of racemic cyclopropanes and aldehydes / A. T. Parsons, J. S. Johnson // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131. – P. 3122–3123.

293. Chen, W. An asymmetric [3+2] cycloaddition of alkynes with oxiranes by selective C–C bond cleavage of epoxides: highly efficient synthesis of chiral furan derivatives / W. Chen, X. Fu, L. Lin, X. Yuan, W. Luo, J. Feng, X. Liu, X. Feng // Chem. Commun. – 2014. – V. 50. – P. 11480–11483.

294. Chen, W. Asymmetric synthesis of furo[3,4-b]indoles by catalytic [3+2] cycloaddition of indoles with epoxides / W. Chen, Y. Xia, L. Lin, X. Yuan, S. Guo, X. Liu, X. Feng // Chem. - Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 15104–15107.

295. Yuan, X. Synthesis of chiral tetrahydrofurans via catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of heterosubstituted alkenes with oxiranes / X. Yuan, L. Lin, W. Chen, W. Wu, X. Liu, X. Feng // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – P. 1237–1243.

296. Trend, R. M. Oxidative cyclizations in a nonpolar solvent using molecular oxygen and studies on the stereochemistry of oxypalladation / R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, B. M. Stoltz // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 17778–17788.

297. Christensen, J. Stereocontrolled organocatalytic strategy for the synthesis of optically active 2,3-disubstituted *cis*-2,3-dihydrobenzofurans / J. Christensen, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen // Chem. - Asian J. – 2013. – V. 8. – P. 648–652.

298. Lu, A. Enantioselective synthesis of *trans*-dihydrobenzofurans via primary amine-thiourea organocatalyzed intramolecular Michael addition / A. Lu, K. Hu, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, J. Fang, C. Tang // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – P. 6208–6214.

299. Belmessieri, D. Organocatalytic functionalization of carboxylic acids: isothiourea-catalyzed asymmetric intra- and intermolecular Michael addition–lactonizations / D. Belmessieri, L. C. Morrill, C. Simal, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – V. 133. – P. 2714–2720.

300. Belmessieri, D. Stereodivergent organocatalytic intramolecular Michael addition/lactonization for the asymmetric synthesis of substituted dihydrobenzofurans and tetrahydrofurans / D. Belmessieri, A. De La Houpliere, E. D. Calder, J. E. Taylor, A. D. Smith // Chem. - Eur. J. - 2014. - V. 20. - P. 9762–9769.

301. Lin, J. B. An organocatalytic Michael-cyclization cascade of 4-oxa- α , β -unsaturated carboxylic acids with aldehydes: facile synthesis of chiral γ -lactols and trisubstituted γ -lactones / J. B. Lin, S. M. Xu, J. K. Xie, H. Y. Li, P. F. Xu // Chem. Commun. – 2015. – V. 51. – P. 3596–3599.

302. Das, U. Enantioselective synthesis of substituted pyrans via amine-catalyzed Michael addition and subsequent enolization/cyclisation / U. Das, C. H. Huang, W. Lin // Chem. Commun. – 2012. – V. 48. – P. 5590–5592.

303. Vetica, F. Asymmetric organocatalytic methods for the synthesis of tetrahydropyrans and their application in total synthesis / F. Vetica, P. Chauhan, S. Dochain, D. Enders // Chem. Soc. Rev. – 2017. – V. 46. – P. 1661–1674.

304. Lu, X. Asymmetric catalysis using modularly designed organocatalysts: synthesis of fused tricyclic pyrano-pyrano [2,3-c] pyrrol derivatives / X. Lu, Y. Zhang, Y. Wang, Y. Chen, W. Chen, R. Zhan, J. C. G. Zhao, H. Huang // Adv. Synth. Catal. – 2019. – V. 361. – P. 3234–3238.

305. Evans, D. A. Ni(II) Tol-BINAP-catalyzed enantioselective Michael reactions of β -ketoesters and unsaturated *N*-acylthiazolidinethiones / D. A. Evans, R. J. Thomson, F. Franco // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 10816–10817.

306. Rout, S. Metal-controlled switching of enantioselectivity in the Mukaiyama–Michael reaction of α , β -unsaturated 2-acyl imidazoles catalyzed by chiral metal–Pybox complexes / S. Rout, A. Das, V. K. Singh // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – P. 5058–5071.

307. Tietze, L. F. Domino reactions in organic synthesis / L. F. Tietze // Chem. Rev. – 1996. – V. 96.
– P. 115–136.

308. Pellissier, H. Asymmetric domino reactions. Part B: Reactions based on the use of chiral catalysts and biocatalysts / H. Pellissier // Tetrahedron. – 2006. – V. 10. – P. 2143–2173.

309. Enders, D. Asymmetric organocatalytic domino reactions / D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – V. 46. – P. 1570–1581.

310. Toure, B. B. Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies / B. B. Toure,
D. G. Hall // Chem. Rev. - 2009. - V. 109. - P. 4439-4486.

311. Tietze, L. F. Domino reactions: concepts for efficient organic synthesis / Ed. by L. F. Tietze // John Wiley & Sons – 2013. – 648 p.

312. Clavier, H. Recent developments in enantioselective metal-catalyzed domino reactions / H. Clavier, H. Pellissier // Adv. Synth. Catal. – 2012. – V. 354. – P. 3347–3403.

313. Pellissier, H. Asymmetric metal catalysis in enantioselective domino reactions / H. Pellissier // John Wiley & Sons – 2019. – 408 p.

314. Pellissier, H. Recent developments in enantioselective metal-catalyzed domino reactions / H. Pellissier // Adv. Synth. Catal. – 2019. – V. 361. – P. 1733–1755.

315. Pellissier, H. The use of domino reactions for the synthesis of chiral rings / H. Pellissier // Synthesis. – 2020. – V. 52. – P. 3837–3854.

316. Pellissier, H. Recent developments in enantioselective nickel(II)-catalyzed conjugate additions /
H. Pellissier // Org. Chem. Front. - 2022. - V. 9. - P. 6717–6748.

317. Molnar, A. Stereoselective synthesis of azacycles induced by group 8–11 late transition metals /
A. Molnar // Eur. J. Org. Chem. – 2021. – V. 2021. – P. 6748–6763.

318. Li, J. Y. Enantiodivergent brucine diol-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with α , β -unsaturated ketones / J. Y. Li, H. Y. Kim, K. Oh // Adv. Synth. Catal. – 2016. – V. 358. – P. 984–993.

319. Kimura, M. Bifunctional AgOAc/ThioClickFerrophos catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides to nitroalkenes / M. Kimura, Y. Matsuda, A. Koizumi, C. Tokumitsu, Y. Tokoro, S. Fukuzawa // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 2666–2670.

320. Liu, H. C. Silver(I)-catalyzed atroposelective desymmetrization of *N*-arylmaleimide via 1,3dipolar cycloaddition of azomethine ylides: access to octahydropyrrolo [3,4-*c*] pyrrole derivatives / H. C. Liu, H. Y. Tao, H. Cong, C. J. Wang // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – P. 3752–3760.

321. Bai, X. F. *N*-tert-butanesulfinyl imine and aromatic tertiary amide derived non-biaryl atropisomers as chiral ligands for silver-catalyzed endo-selective [3+2] cycloaddition of azomethine ylides with maleimides / X. F. Bai, J. Zhang, C. G. Xia, J. X. Xu, L. W. Xu // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 2690–2699.

322. Cheng, H. Assembly of enantioenriched *cis*-3a,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*] indole scaffolds by silver(I)-catalyzed asymmetric domino reaction of isocyanoacetates in the presence of cinchona-derived chiral phosphorus ligands / H. Cheng, R. Zhang, S. Yang, M. Wang, X. Zeng, L. Xie, C. Xie, J. Wu, G. Zhong // Adv. Synth. Catal. – 2016. – V. 358. – P. 970–976.

323. Cheng, H. Convergent assembly of enantioenriched tetrahydrobenzofuro[2,3-*b*]pyrrole scaffolds by Ag^I-catalyzed asymmetric domino reaction of isocyanoacetates / H. Cheng, R. Zhang, M. Wang, X. Zeng, C. Xie // Asian J. Org. Chem. – 2018. – V. 7. – P. 1075–1079.

324. Hodik, T. A highly enantio- and diastereoselective synthesis of spirocyclic dihydroquinolones via domino Michael addition-lactamization of ortho-quinone methide imines / T. Hodik, C. Schneider // Chem. - Eur. J. – 2018. – V. 24. – P. 18082–18088.

325. Zhang, Y. Catalytic Michael/ring-closure reaction of α,β -unsaturated pyrazoleamides with amidomalonates: asymmetric synthesis of (–)-paroxetine / Y. Zhang, Y. Liao, X. Liu, Q. Yao, Y. Zhou, L. Lin, X. Feng // Chem. - Eur. J. – 2016. – V. 22. – P 15119–15124.

326. Oswald, C. L. Enantioselective copper-catalyzed reductive Michael cyclizations / C. L. Oswald,
J. A. Peterson, H. W. Lam // Org. Lett. – 2009. – V. 11. – P. 4504–4507.

327. Tan, F. Enantioselective cascade Michael addition/cyclization reactions of 3-nitro-2*H*-chromenes with 3-isothiocyanato oxindoles: efficient synthesis of functionalized polycyclic spirooxindoles / F. Tan, L. Q. Lu, Q. Q. Yang, W. Guo, Q. Bian, J. R. Chen, W. J. Xiao // Chem. - Eur. J. – 2014. – V. 20. – P. 3415–3420.

328. Zhao, X. Asymmetric dearomatization of indoles through a Michael/Friedel–Crafts-type cascade to construct polycyclic spiroindolines / X. Zhao, X. Liu, H. Mei, J. Guo, L. Lin, X. Feng // Angew. Chem., Int. Ed. – 2015. – V. 54. – P. 4032–4035.

329. Yang, W. L. Nickel(II)-catalyzed diastereo- and enantioselective [3+2] cycloaddition of α -ketoesters with 2-nitrovinylindoles and 2-nitrovinylpyrroles / W. L. Yang, Z. T. Sun, H. Sun, W. P. Deng // Chin. J. Chem. – 2019. – V. 37. – P. 216–220.

330. Chen, L. Nickel(II)-catalyzed diastereo- and enantioselective Michael/hemiacetalization cascade reaction of α -ketoesters with 2-(2-nitrovinyl)phenols / L. Chen, W. L. Yang, J. H. Shen, W. P. Deng // Adv. Synth. Catal. – 2019. – V. 361. – P. 4611–4622.

331. Yanagita, H. Double catalytic enantioselective Michael addition reactions of tertiary nucleophile precursors – ertiary/quaternary and quaternary/quaternary carbon–carbon bond formations / H. Yanagita, K. Kodama, S. Kanemasa // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – P. 9353–9357.

332. Dong, Z. Efficient asymmetric synthesis of 4*H*-chromene derivatives through a tandem Michael addition–cyclization reaction catalyzed by a salen–cobalt(II) complex / Z. Dong, X. Liu, J. Feng, M. Wang, L. Lin, X. Feng // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – V. 2011. – P. 137–142.

333. Dong, Z. N,N'-Dioxide–nickel(II) complex catalyzed asymmetric Michael addition of cyclic 1,3dicarbonyl compounds to β , γ -unsaturated α -ketoesters / Z. Dong, J. Feng, W. Cao, X. Liu, L. Lin, X. Feng // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – P. 3433–3436.

334. Trost, B. M. Dinuclear zinc catalyzed asymmetric spirannulation reaction: an umpolung strategy for formation of α -alkylated- α -hydroxyoxindoles / B. M. Trost, K. Hirano // Org. Lett. – 2012. – V. 14. – P. 2446–2449.

335. Hua, Y. Z. A new strategy for enantioselective construction of multisubstituted five-membered oxygen heterocycles via a domino Michael/hemiketalization reaction // Y. Z. Hua, M. M. Liu, P. J. Huang, X. Song, M. C. Wang, J. B. Chang // Chem. - Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 11994–11998.

336. Liu, Y. Asymmetric organocatalytic cascade Michael/hemiketalization/retro-aldol reaction of 2-[(E)-2-nitrovinyl]phenols with 2,4-dioxo-4-arylbutanoates: a convenient access to chiral α -keto esters / Y. Liu, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, C. Tang // Adv. Synth. Catal. – 2013. – V. 355. – P. 2544–2549.

337. Enders, D. Asymmetric synthesis of functionalized chromans via a one-pot organocatalytic domino Michael-hemiacetalization or -lactonization and dehydration sequence / D. Enders, G. Urbanietz, R. Hahn, G. Raabe // Synthesis. – 2012. – V. 44. – P. 773–782.

338. Sohtome, Y. Naked *d*-orbital in a centrochiral Ni(II) complex as a catalyst for asymmetric [3+2] cycloaddition / Y. Sohtome, G. Nakamura, A. Muranaka, D. Hashizume, S. Lectard, T. Tsuchimoto, M. Uchiyama, M. Sodeoka // Nat. Commun. – 2017. – V. 8. – P. 1-10.

339. Larrow, J. F. A Practical method for the large-scale preparation of [N,N'-bis(3,5-ditertbutylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminato(2-)]manganese(III) chloride, a highly enantioselective epoxidation catalyst / J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp // J. Org. Chem. – 1994. – V. 59. – P. 1939–1942.

340. Tsygankov, A. A. Synthesis of N,N'-dialkylated cyclohexane-1,2-diamines and their application as asymmetric ligands and organocatalysts for the synthesis of alcohols / A. A. Tsygankov, M. S. Chun, A. D. Samoylova, S. Kwon, Y. M. Kreschenova, S. Kim, E. Shin, J. Oh, T. V. Strelkova, V. S. Kolesov, F. I. Zubkov, S. E. Semenov, I. V. Fedyanin, D. Chusov // Synlett. – 2017. – V. 28. – P. 615–619.

341. Sharma, M. Synthesis, antimicrobial activity and structure – activity relationship study of N,Ndibenzylcyclohexane-1,2-diamine derivatives / M. Sharma, P. Joshi, N. Kumar, S. Joshi, R. K. Rohilla, N. Roy, D. S. Rawat // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – P. 480–487.

342. Remarchuk, T. Stereodivergent synthesis of novel chiral C_2 -symmetric bis-trifluoromethyl-2-oxazolidinones / T. Remarchuk, E. J. Corey // Tetrahedron Lett. – 2018. – V. 59. – P. 2256–2259.

343. 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 // Ж. общ. химии. – 2016. – V. 86. – Р. 1834–1840.

344. Shiryaev, V. A. DFT insight into mechanism of the Ni(II)-catalyzed enantioselective Michael addition: a combined computational and experimental study / V. A. Shiryaev, D. S. Nikerov, A. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin // Mol. Catal. – 2021. – V. 505. – 111463.

345. Hanwell, M. D. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform / M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. R. Hutchison // J. Cheminformatics. – 2012. – V. 4. – P. 1–17.

346. Gaussian 09, Revision A.02 [Электронный ресурс] / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H.

Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox // Wallingford CT : Gaussian, Inc., 2009. – Режим доступа: https://www.gaussian.com

347. Evans, D. F. The determination of the paramagnetic susceptibility of substances in solution by nuclear magnetic resonance / D. F. Evans // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – P. 2003–2005.

348. Evans, D. F. Variable-temperature magnetic-susceptibility measurements of spin equilibria for iron (III) dithiocarbamates in solution / D. F. Evans, T. A. James // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1979. – V. 4. – P. 723–726.

349. De Buysser, K. Determination of the number of unpaired electrons in metal-complexes. A comparison between the Evans' method and susceptometer results / K. De Buysser, G. G. Herman, E. Bruneel, S. Hoste, I. Van Driessche // Chem. Phys. – 2005. – V. 315. – P. 286–292.

350. Fuster, F. Does the topological approach characterize the hydrogen bond? / F. Fuster, B. Silvi // Theor. Chem. Acc. – 2000. – V. 104. – P. 13–21.

351. Fuster, F. Intramolecular hydrogen bonds: the QTAIM and ELF characteristics / F. Fuster, S. J. Grabowski // J. Phys. Chem. – 2011. – V. 115. – P. 10078–10086.

352. Ващенко, А. В. Изучение внутримолекулярных водородных связей С—H…X (X = N, O) в рамках теории функции локализации электронов / А. В. Ващенко, А. В. Афонин // Журн. структ. химии. – 2014. – Т. 55. – С. 1064–1072.

353. Lu, T. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer / T. Lu, F. Chen // J. Comput. Chem. – 2012. – V. 33. – P. 580–592.

354. Silvi, B. Hydrogen bonding and delocalization in the ELF analysis approach / B. Silvi, H. Ratajczak // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2016. – V. 18. – P. 27442–27449.

355. Fleischer, I. Enantioselective Michael addition to α,β -unsaturated aldehydes: combinatorial catalyst preparation and screening, reaction optimization, and mechanistic studies / I. Fleischer, A. Pfaltz // Chem. - Eur. J. – 2010. – V. 16. – P. 95–99.

356. Hoffmann, H. M. R. Synthesis and biological activity of α-methylene- γ -butyrolactones / H. M. R. Hoffmann, J. Rabe // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. – 1985. – V. 24. – P. 94–110.

357. Seitz, M. Synthetic approaches towards structurally diverse γ -butyrolactone natural-product-like compounds / M. Seitz, O. Reiser // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2005. – V.9. – P. 285–292.

358. Kitson, R. R. A. The renaissance of α-methylene-γ-butyrolactones: new synthetic approaches / R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor // Angew. Chem., Int. Ed. – 2009. – V. 48. – P. 9426–9451.

359. Montagnon, T. Using singlet oxygen to synthesize polyoxygenated natural products from furans / T. Montagnon, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis // Acc. Chem. Res. – 2008. – V. 41. – P. 1001–1011.

360. Clark, E. P. Helenalin. I. Helenalin, the bitter sternutative substance occurring in Helenium Autumnale / E. P. Clark // J. Am. Chem. Soc. – 1936. – V. 58. – P. 1982–1983.

361. Hu, J. F. Anti-HCV bioactivity of pseudoguaianolides from Parthenium hispitum / J. F. Hu, R.
Patel, B. Li, E. Garo, G. W. Hough, M. G. Goering, H.-D. Yoo, M. O'Neil-Johnson, G. R. Eldridge //
J. Nat. Prod. – 2007. – V. 70. – P. 604–607.

362. Жангабылов, Н. С. Влияние сесквитерпенового лактона арглабина на синтез ДНК в клетках лейкоза Р388 in vivo / Н. С. Жангабылов, Л. Ю. Дедерер, Л. Б. Горбачева, С. В. Васильева, А. С. Терехов, С. М. Адекенов // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38. – С. 8–10.

363. Hummel, H. E. In techniques in pheromone research / Ed. by H. E. Hummel, T. A. Miller // Springer Verlag: New York – 2012. – Chapter 1 – 464 p.

364. Iino, Y. Plant growth inhibitory activities of synthetic α -methylene- γ -butyrolactones / Y. Iino, A. Tanaka, K. Yamashita // Agric. Biol. Chem. – 1972. – V. 36. – P. 2505–2509.

365. Morin, J. B. Replication of biosynthetic reactions enables efficient synthesis of A-factor, a γ -butyrolactone autoinducer from Streptomyces griseus / J. B. Morin, K. L. Adams, J. K. Sello // Org. Biomol. Chem. – 2012. – V. 10. – P. 1517–1520.

366. Zou, Z. A γ-butyrolactone-sensing activator/repressor, JadR3, controls a regulatory mini-network for jadomycin biosynthesis / Z. Zou, D. Du, Y. Zhang, J. Zhang, G. Niu, H. Tan // Mol. Microbiol. – 2014. – V. 94. – P. 490–505.

367. Sato, K. Isolation and structure of a new butyrolactone autoregulator from Streptomyces sp. FRI-5 / K. Sato, T. Nihira, S. Sakuda, M. Yanagimoto, Y. Yamada // J. Ferment. Bioeng. – 1989. – V. 68. – P. 170–173.

368. Ефременкова, О. В. Ауторегуляторы группы А-фактора / О. В. Ефременкова // Биоорган. химия. – 2016. – Т. 42. – С. 508–525.

369. Mori, K. Synthesis of optically active forms of a-factor the inducer of streptomycin biosynthesis in inactive mutants of streptomyces griseus / K. Mori, K. Yamane // Tetrahedron. – 1982. – V. 38. – P. 2919–2921.

370. Mori, K. Revision of the absolute configuration of A-factor: the inducer of streptomycin biosynthesis, basing on the reconfirmed (*R*)-configuration of (+)-paraconic acid / K. Mori // Tetrahedron. – 1983. – V. 39. – P. 3107–3109.
371. Sarkale, A. M. Organocatalytic approach for short asymmetric synthesis of (*R*)-paraconyl alcohol: application to the total syntheses of IM-2, SCB2, and A-Factor γ -butyrolactone autoregulators / A. M. Sarkale, A. Kumar, C. Appayee // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – P. 4167–4172.

372. Crawforth, J. M. Asymmetric synthesis of A-factor / J. M. Crawforth, J. Fawcett, B. J. J. Rawlings // Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 1998. – P. 1721–1726.

373. Comini, A. Chemoenzymatic synthesis of enantioenriched 5-oxo-tetrahydro-3-furancarboxylic acid derivatives // A. Comini, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin // Tetrahedron: Asymmetry. – 2004. – V. 15. – P. 617–625.

374. Donate, P. M. Synthesis of substituted γ -butyrolactones: β -hydroxymethyl-, β -methylene and cyclopropane derivatives / P. M. Donate, M. G. Constantino, R. D. Silva, S. Pedersoli // Synth. Commun. – 1999. – V. 29. – P. 2923–2936.

375. Elsner, P. A modular and organocatalytic approach to γ-butyrolactone autoregulators from Streptomycetes / P. Elsner, H. Jiang, J. B. Nielsen, F. Pasi, K. A. Jørgensen // Chem. Commun. – 2008.
– V. 44. – P. 5827–5829.

376. Никеров, Д. С. Асимметрический синтез бициклических γ-бутиролактонов на основе хиральных аддуктов Михаэля / Д. С. Никеров, А. Н. Резников, Н. А. Нарушева, М. А. Ашаткина, Ю. Н. Климочкин // VII Всероссийская конференция с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященная 50-летию академической науки на Урале (Пермь, 2022): Сб. тезисов / под ред. Г. В. Черновой – Институт технической химии УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН. – Пермь, 2022. – С. 210.

377. Hoekman, S. Goldberg active template synthesis of a [2]-rotaxane ligand for asymmetric transition-metal catalysis / S. Hoekman, M. O. Kitching, D. A. Leigh, M. Papmeyer, D. Roke // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – V. 137. – P. 7656–7659.

378. Ballini, R. The nitro to carbonyl conversion (Nef reaction): new perspectives for a classical transformation / R. Ballini, M. Petrini // Adv. Synth. Catal. – 2015. – V. 357. – P. 2371–2402.

379. Ballini, R. Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction) / R. Ballini, M. Petrini // Tetrahedron. – 2004. – V. 60. – P. 1017–1047.

380. Goff, D. A. Diverse alkaloid-like structures from a common building block / D. A. Goff // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – P. 242–256.

381. Matsubara, R. Synthesis of furoxans from styrenes under basic or neutral conditions / R. Matsubara, Y. Saeki, J. Li, K. Eda // Synthesis. – 2013. – V. 45. – P. 1524–1528.

382. Amata, E. (+)-Methyl (1*R*,2*S*)-2-{[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]methyl}-1-phenylcyclopropanecarboxylate [(+)-MR200] derivatives as potent and selective sigma receptor ligands: stereochemistry and pharmacological properties / E. Amata, A. Rescifina, O. Prezzavento, E. Arena, M. Dichiara, V. Pittala, A. Montilla-Garcia, F. Punzo , P. Merino , E. J. Cobos, A. Marrazzo // J. Med. Chem. – 2018. – V. 61. – P. 372–384.

383. Iglesias, E. A further study of acetylacetone nitrosation / E. Iglesias, I. Brandariz // Org. Biomol. Chem. – 2013. – V. 11. – P. 1059–1064.

384. Matt, C. Novel transformation of primary nitroalkanes and primary alkyl bromides to the corresponding carboxylic acids / C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – P. 234–235.

385. Horsman, G. P. Phosphonate biochemistry / G. P. Horsman, D. L. Zechel // Chem. Rev. – 2017.
- V. 117. – P. 5704–5783.

386. Mucha, A. Remarkable potential of the α-aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry / A. Mucha, P. Kafarski, Ł. Berlicki // J. Med. Chem. – 2011. – V. 54. – P. 5955–5980.

387. Chen, L. Recent advances in the construction of phosphorus-substituted heterocycles, 2009–2019
/ L. Chen, X. Y. Liu, Y. X. Zou // Adv. Synth. Catal. – 2020. – V. 362. – P. 1724–1818.

388. Hanaya, T. An efficient synthesis of antibiotic SF-2312 (3-dihydroxyphosphoryl-1,5-dihydroxy-2-pyrrolidone) / T. Hanaya, C. Itoh // Heterocycles. – 2011. – V. 82. – P. 1675–1683.

389. Belyaev, A. Structure – activity relationship of diaryl phosphonate esters as potent irreversible dipeptidyl peptidase IV inhibitors / A. Belyaev, X. Zhang, K. Augustyns, A. M. Lambeir, I. De Meester, I. Vedernikova, S. Scharpe, A. Haemers // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – P. 1041–1052.

390. Boduszek, B. Dipeptide phosphonates as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV / B. Boduszek, J. Oleksyszyn, C. M. Kam, J. Selzler, R. E. Smith, J. C. Powers // J. Med. Chem. – 1994. – V. 37. – P. 3969–3976.

391. Shie, J. J. A practical synthesis of zanamivir phosphonate congeners with potent anti-influenza activity / J. J. Shie, J. M. Fang, P. T. Lai, W. H. Wen, S. Y. Wang, Y. S. E. Cheng, K. C. Tsai, A. S. Yang, C. H. Wong // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – V. 133. – P. 17959–17965.

392. Wallimann, K. Phosphonic-acid analogues of the N-acetyl-2-deoxyneiiraniinic acids: synthesis and inhibition of vibrio cholerae sialidase / K. Wallimann, K. Vasella // Helv. Chim. Acta. – 1990. – V. 73. – P. 1359–1372.

393. Viveros-Ceballos, J. L. First and highly stereoselective synthesis of both enantiomers of octahydroindole-2-phosphonic acid (Oic^P) / J. L. Viveros-Ceballos, E. I. Martínez-Toto, C. Eustaquio-Armenta, C. Cativiela, M. Ordonez // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017. – P. 6781–6787.

394. Ordonez, M. Practical and efficient synthesis of α -aminophosphonic acids containing 1,2,3,4-tetrahydroquinoline or 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline heterocycles / M. Ordonez, A. Arizpe, F. J. Sayago, A. I. Jimenez, C. Cativiela // Molecules. – 2016. – V. 21. – P. 1140–1154.

395. Viveros-Ceballos, J. L. First synthesis of (R)- and (S)-1,2,3, 4-tetrahydroisoquinoline-3-phosphonic acid (Tic^P) using a Pictet–Spengler reaction / J. L.

Viveros-Ceballos, M. Ordonez, F. J. Sayago, A. I. Jimenez, C. Cativiela // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – V. 2016. – P. 2711–2719.

396. Viveros-Ceballos, J. L. First practical and efficient synthesis of 3-phosphorylated β -carboline derivatives using the Pictet–Spengler reaction / J. L. Viveros-Ceballos, F. J. Sayago, C. Cativiela, M. Ordonez // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – V. 2015. – P. 1084–1091.

397. Bonilla-Landa, I. Diastereoselective synthesis of novel 5-substituted morpholine-3-phosphonic acids: further exploitation of N-acyliminium intermediates / I. Bonilla-Landa, J. L. Viveros-Ceballos, M. Ordonez // Tetrahedron: Asymmetry. – 2014. – V. 25. – P. 485–487.

398. Viveros-Ceballos, J. L. One-pot three-component highly diastereoselective synthesis of isoindolin-1-one-3-phosphonates under solvent and catalyst free-conditions / J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, M. Ordonez // Tetrahedron: Asymmetry. – 2011. – V. 22. – P. 1479–1484.

399. Hirata, S. Facile synthesis of both enantiomers of (pyrrolidin-2-yl) phosphonate from L-proline /
S. Hirata, M. Kuriyama, O. Onomura // Tetrahedron. – 2011. – V. 67. – P. 9411–9416.

400. Kaboudin, B. A novel and simple method for the preparation of (*R*)- and (*S*)-pyrrolidine-2-phosphonic acids: phosphonic acid analogues of proline / B. Kaboudin, J. Y. Kato, H. Aoyama, T. Yokomatsu // Tetrahedron: Asymmetry. -2013 - V. 24 - P. 1562 - 1566.

401. Markitanov, Y. N. Synthesis of 4-(trifluoromethyl) pyrrolidines containing sulfonyl, iminosulfonyl, sulfamide, or phosphonyl substituent / Y. N. Markitanov, V. M. Timoshenko, Y. G. Shermolovich, V. L. Mykhalchuk, I. A. Grafova, A. V. Grafov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2016. – V. 52. – P. 503–506.

402. Yan, L. Design and synthesis of conformationally constrained 3-(N-alkylamino) propylphosphonic acids as potent agonists of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors / L. Yan, J. J. Hale, C. L. Lynch, R. Budhu, A. Gentry, S. G. Mills, R. Hajdu, C. A. Keohane, M. J. Rosenbach, J. A. Milligan, G. J. Shei, G. Chrebet, J. Bergstrom, D. Card, H. Rosen, S. M. Mandala // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – V. 14. – P. 4861–4866.

403. Paulsen, H. Phosphorhaltige kohlenhydrate, VI. Synthese von aminozuckerphosphonaten durch addition von dialkylphosphiten an nitroolefin-zucker / H. Paulsen, W. Greve // Chem. Ber. – 1973. – Bd. 106. – S. 2114–2123.

404. Savignac, P. Modern phosphonate chemistry / P. Savignac, B. Iorga. – Boca Raton: CRC Press, 2003. – 517 p.

405. Motoyama, K. Ruthenium- and copper-catalyzed enantioselective propargylic alkylation of propargylic alcohols with β -keto phosphonates / K. Motoyama, M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi // Organometallics. – 2012. – V. 31. – P. 3426–3430.

406. Miggins, M. Spectroscopic evidence for hemilabile behavior in a β -ketophosphonate complex of molybdenum(VI) / M. Miggins, J. C. Fettinger, M. Q. Islam, D. A. Knight // Synth. React. Inorg. M. – 1998. – V. 28. – P. 543–553.

407. Clarke, R. Alkene epoxidation catalysed by camphor-derived β -ketophosphonate complexes of molybdenum(VI) / R. Clarke, M. Gahagan, R. K. Mackie, D. F. Foster, D. J. Cole-Hamilton, M. Nicol, A. W. Montford // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1995. – V. 7. – P. 1221–1226.

408. Corbel, B. An efficient synthesis of dialkyl 2-oxoalkanephosphonates and diphenyl-2-oxoalkylphosphine oxides from 1-chloroalkyl ketones / B. Corbel, L. Medinger, J. P. Haelters, G. Sturtz // Synthesis. – 1985. – V. 1985. – P. 1048–1051.

409. Du, T. Organocatalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions between Seyferth–Gilbert reagent and isatylidene malononitriles: synthesis of chiral spirophosphonylpyrazoline-oxindoles / T. Du, F. Du, Y. Ning, Y. Peng // Org. Lett. – 2015. – V. 17. – P. 1308–1311.

410. Reznikov, A. N. Convenient access to pyrrolidin-3-ylphosphonic acids and tetrahydro-2*H*-pyran-3-ylphosphonates with multiple contiguous stereocenters from nonracemic adducts of a Ni(II)catalyzed Michael reaction / A. N. Reznikov, D. S. Nikerov, A. E. Sibiryakova, V. B. Rybakov, E. V. Golovin, Y. N. Klimochkin // Beilstein J. Org. Chem. – 2020. – V. 16. – P. 2073–2079.

411. Gomez-Sanchez, A. Unusual Michael reaction of acyclic 1,3-dicarbonyl compounds with nitreolefins. A novel pyrrole synthesis / A. Gomez-Sanchez, B. M. Stiefel, R. Fernandez-Fernandez, C. Pascual, J. Bellanato // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1982. – V. 1982. – P. 441–447.

412. Kumar, K. Therapeutic potential of $GABA_B$ receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders / K. Kumar, S. Sharma, P. Kumar, R. Deshmukh // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2013. – V. 110. – P. 174–184.

413. Kaname, M. Synthesis of novel (*R*)- and (*S*)-piperidazine-3-phosphonic acids and transformation into (*R*)- and (*S*)-pyrrolidine-2-phosphonic acids / M. Kaname, Y. Arakawa, S. Yoshifuji // Tetrahedron Lett. – 2001. – V. 42. – P. 2713–2716.

414. Yamashita, Y. Catalytic asymmetric endo-selective [3+2] cycloaddition reactions of Schiff bases of α -aminophosphonates with olefins using chiral metal amides / Y. Yamashita, L. C. Nam, M. J. Dutton, S. Yoshimoto, S. Kobayashi // Chem. Commun. – 2015. – V. 51. – P. 17064–17067.

415. Davis, F. A. Total syntheses of (+)-monomorine I and (-)-indolizidine 195B from sulfiniminederived 3-oxo pyrrolidine 2-phosphonates / F. A. Davis, J. Zhang, Y. Wu // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – P. 2054–2057.

416. Fernandez, M. C. Diastereoselective synthesis of 2-amino-4-phosphonobutanoic acids by electrophilic substitution and Tin–Peterson olefination of bis-lactim ethers derived from cyclo-[L-AP4-D-Val] / M. C. Fernandez, A. Diaz, J. J. Guillin, O. Blanco, M. Ruiz, V. Ojea // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71. – P. 6958–6974.

417. Budzisz, E. Reaction of dimethyl 2-methyl- and dimethyl 2-phenyl-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl-phosphonate with amines / E. Budzisz, S. Pastuszko // Tetrahedron. – 1999. – V. 55. – P. 4815–4824.

418. Gray, M. D. M. Selective demethylation of phosphorus esters / M. D. M. Gray, D. J. H. Smith // Tetrahedron Lett. – 1980. – V. 21. – P. 859–860.

419. Vassileva, V. Dealkylation of phosphorus-containing alkylammonium salts formed by the interaction of phosphonic, methanephosphonic and phosphoric acid esters with diamines / V. Vassileva, E. M. Georgiev, K. Troev, D. M. Roundhill // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 1994. – V. 92. – P. 101–107.

420. Dondoni, A. Synthesis of ketosyl and ulosonyl phosphonates by Arbuzov-type glycosidation of thiazolylketol acetates / A. Dondoni, S. Daninos, A. Marra, P. Formaglio // Tetrahedron – 1998. – V. 54. – P. 9859–9874.

421. Downey, A. M. α-Bromophosphonate analogs of glucose-6-phosphate are inhibitors of glucose-6-phosphatase / A. M. Downey, C. W. Cairo // Carbohydr. Res. – 2013. – V. 381. – P. 123–132.

422. Huang, Z. Stereospecificity of hydride transfer in NAD⁺-catalyzed 2-deoxy-*scyllo*-inosose synthase, the key enzyme in the biosynthesis of 2-deoxystreptamine-containing aminocyclitol antibiotics / Z. Huang, K. Kakinuma, T. Eguchi // Bioorg. Chem. – 2005. – V. 33. – P. 82–89.

423. Hirayama, T. Role of glutamate 243 in the active site of 2-deoxy-*scyllo*-inosose synthase from *Bacillus circulans* / T. Hirayama, F. Kudo, Z. Huang, T. Eguchi // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V.
15. – P. 418–423.

424. Berkowitz, D. B. α-Fluorinated phosphonates as substrate mimics for glucose 6-phosphate dehydrogenase: The CHF stereochemistry matters / D. B. Berkowitz, M. Bose, T. J. Pfannenstiel, T. Doukov // J. Org. Chem. – 2000. – V. 65. – P. 4498–4508.

425. Berkowitz, D. B. A convergent triflate displacement approach to (α -monofluoroalkyl) phosphonates / D. B. Berkowitz, M. Bose, N. G. Asher // Org. Lett. – 2001. – V. 3. – P. 2009–2012.

426. Berkowitz, D. B. Facile installation of the phosphonate and (α , α -difluoromethyl)phosphonate functionalities equipped with benzyl protection / D. B. Berkowitz, D. Bhuniya, G. Peris // Tetrahedron Lett. – 1999. – V. 40. – P. 1869–1872.

427. Bhatt, B. Accessing C-1 phosphonylated 2-acylamino uronic acids via 2-nitro-glycals / B. Bhatt,
R. J. Thomson, M. von Itzstein // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76. – P. 4099–4104.

428. Никеров, Д. С. Синтез нерацемических тетрагидропиранов на основе каскадных превращений полифункциональных нитропроизводных / Д. С. Никеров, А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин // Научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»: Сб. тезисов – кафедра органической химии Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова – Красновидово, 2019. – С. 174

429. Urbanietz, G. Asymmetric synthesis of functionalized dihydro- and tetrahydropyrans via an organocatalytic domino Michael-hemiacetalization reaction / G. Urbanietz, I. Atodiresei, D. Enders // Synthesis. – 2014. – V. 46. – P. 1261–1269.

430. Chen, Z. Highly stereoselective synthesis of *trans*-4-trifluoromethylsulfonyl-2,3-dihydrofurans from arsonium ylides and (*E*)-α-trifluoromethylsulfonyl- α , β -unsaturated ketones / Z. Chen, J. Zhang, J. Chen, H. Deng, M. Shao, H. Zhang, W. Cao // Tetrahedron. – 2010. – V. 66. – P. 6181–6187.

431. Zhu, F. L. Enantioselective synthesis of highly functionalized dihydrofurans through copper-catalyzed asymmetric formal [3+2] cycloaddition of β -ketoesters with propargylic esters // F. L. Zhu, Y. H. Wang, D. Y. Zhang, J. Xu, X. P. Hu // Angew. Chem., Int. Ed. – 2014. – V. 53. – P. 10223–10227.

432. Yilmaz, M. Regio- and diastereoselective synthesis of *trans*-dihydrofuran-3-carboxamides by radical addition of 1,3-dicarbonyl compounds to acrylamides using manganese(III) acetate and determination of exact configuration by X-ray crystallography / M. Yilmaz, A. Ustalar, B. Uçan, A. T. Pekel // Arkivoc. – 2016. – V. 6. – P. 79–91.

433. Khan, A. T. Regio- and diastereoselective synthesis of *trans*-2,3-dihydrofuran derivatives in an aqueous medium / A. T. Khan, M. Lal, R. S. Basha // Synthesis. – 2013. – V. 45. – P. 406–412.

434. Stadler, M. New nematicidal and antimicrobial compounds from the basidiomycete cheimonophyllum candidissimum (berk & curt.) Sing I. producing organism, fermentation, isolation, and biological activities / M. Stadler, H. Anke, O. Sterner // J. Antibiot. – 1994. – P. 1284–1289.

435. Stadler, M. Six new antimicrobial and nematicidal bisabolanes from the basidiomycete *Cheimonophyllum candidissimum* / M. Stadler, H. Anke, O. Stener // Tetrahedron. – 1994. – V. 50. – P. 12649–12654.

436. Takao, K. I. Asymmetric total syntheses of (+)-cheimonophyllon E and (+)-cheimonophyllal /
K. I. Takao, T. Tsujita, M. Hara, K. I. Tadano // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – P. 6690–6698.

437. Liu, J. F. Jiadifenlactone A, a novel *diseco*-prezizaane-type sesquiterpenoid from the fruits of *Illicium jiadifengpi* / J. F. Liu, Y. C. Li, L. Wang, Y. F. Wang, L. Jia, Y. F. Bi, Y. B. Zhang // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – P. 2942–2944.

438. Kim, J. P. Inoscavin A, a new free radical scavenger from the mushroom *Inonotus xeranticus /*J. P. Kim, B. S. Yun, Y. K. Shim, I. D. Yoo // Tetrahedron Lett. – 1999. – V. 40. – P. 6643–6644.

439. Lee, I. K. Hispidin derivatives from the mushroom *Inonotus xeranticus* and their antioxidant activity / I. K. Lee, S. J. Seok, W. K. Kim, B. S. Yun // J. Nat. Prod. – 2006. – V. 69. – P. 299–301.

440. Adamo, M. F. A. Synthesis and medicinal properties of 2-deoxyribose and ribose C-nucleosides / M. F. A. Adamo, R. Pergoli // Curr. Org. Chem. – 2008. – V. 12. – P. 1544–1569.

441. Hocek, M. C-Nucleosides: synthetic strategies and biological applications / M. Hocek // Chem. Rev. – 2009. – V. 109. – P. 6729–6764.

442. Akiyama, K. Antifungal activity of tetra-substituted tetrahydrofuran lignan, (–)-virgatusin, and its structure-activity relationship / K. Akiyama, S. Yamauchi, T. Nakato, M. Maruyama, T. Sugahara, T. Kishida // Biosci., Biotechnol., Biochem. – 2007. – V. 71. – P. 1028–1035.

443. Chen, I. S. Cytotoxic lignans from formosan *Hernandia nymphaeifolia* / I. S. Chen, J. J. Chen,
C. Y. Duh, I. L. Tsai // Phytochemistry. – 1997. – V. 45. – P. 991–996.

444. Son, S. Copper-catalyzed asymmetric [4+1] cycloadditions of enones with diazo compounds to form dihydrofurans / S. Son, G. C. Fu // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 1046–1047.

445. Chen, Z. An unexpected phosphine-catalyzed regio-and diastereoselective [4+1] annulation reaction of modified allylic compounds with activated enones / Z. Chen, J. Zhang // Chem. - Asian J. – 2010. – V. 5. – P. 1542–1545.

446. Zhou, J. L. Highly enantioselective synthesis of multifunctionalized dihydrofurans by coppercatalyzed asymmetric [4+1] cycloadditions of α -benzylidene- β -ketoester with diazo compound / J. L. Zhou, L. J. Wang, H. Xu, X. L. Sun, Y. Tang // ACS Catal. – 2013. – V. 3. – P. 685–688.

447. Cheng, Y. Organocatalytic enantioselective [1+4] annulation of Morita–Baylis–Hillman carbonates with electron-deficient olefins: Access to chiral 2,3-dihydrofuran derivatives / Y. Cheng, Y. Han, P. Li // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – P. 4774–4777.

448. Zhou, Y. Chiral ferrocenyl P,N-ligands for palladium-catalyzed asymmetric formal [3+2] cycloaddition of propargylic esters with β -ketoesters: Access to functionalized chiral 2,3-dihydrofurans / Y. Zhou, F. L. Zhu, Z. T. Liu, X. M. Zhou, X. P. Hu // Org. Lett. – 2016. – V. 18. – P. 2734–2737.

449. Calter, M. A. Catalytic, asymmetric, "Interrupted" Feist–Bénary reactions / M. A. Calter, R. M. Phillips, C. Flaschenriem // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 14566–14567.

450. Calter, M. A. Catalytic, asymmetric, interrupted Feist–Bénary reactions of α -tosyloxyacetophenones / M. A. Calter, A. Korotkov // Org. Lett. – 2011. – V. 13. – P. 6328–6330.

451. Chen, H. New cinchona alkaloid ester derivatives as catalysts in asymmetric "Interrupted" Feist–Bénary reaction / H. Chen, Y. Jin, R. Jiang, X. L. Sun, X. Y. Li, S. Y. Zhang // Catal. Commun. – 2008. – V. 9. – P. 1858–1862.

452. Chen, H. Synthesis of chiral dihydrofuran compounds by thiourea derivatives-catalyzed "interrupted" Feist-Bénary reaction / H. Chen, R. Jiang, Q. F. Wang, X. L. Sun, J. Luo, S. Y. Zhang // Chin. Chem. Lett. – 2010. – V. 21. – P. 167–170.

453. Dauzonne, D. Potassium fluoride-promoted reaction of (2-chloro-2-nitroethenyl)benzenes with 1,3-dicarbonyl compounds. A general synthesis of 6,6-dimethyl-2-nitro-3-phenyl-3,5,6,7-tetrahydro-4(2*H*)benzofuranones and some analogs / D. Dauzonne, P. Demerseman // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – V. 27. – P. 1581–1584.

454. Fan, L. P. Facile domino access to chiral mono-, bi-, and tricyclic 2,3-dihydrofurans / L. P. Fan, P. Li, X. S. Li, D. C. Xu, M. M. Ge, W. D. Zhu, J. W. Xie // J. Org. Chem. – 2010. – V. 75. – P. 8716–8719.

455. Raimondi, W. Activation of 1,2-keto esters with Takemoto's catalyst toward Michael addition to nitroalkenes / W. Raimondi, O. Basle, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez // Adv. Synth. Catal. – 2012. – V. 354. – P. 563–568.

456. Feng, J. Chiral N,N'-Dioxide-Organocatalyzed regio-, diastereo- and enantioselective Michael addition–alkylation reaction / J. Feng, X. Yuan, W. Luo, L. Lin, X. Liu, X. Feng // Chem. - Eur. J. – 2016. – V. 22. – P. 15650–15653.

457. Becerra, D. Enantioselective organocatalyzed consecutive synthesis of alkyl 4,5-dihydrofuran-2carboxylates from α-keto esters and (Z)- β -chloro- β -nitrostyrenes / D. Becerra, W. Raimondi, D. Dauzonne, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez // Synthesis. – 2017. – V. 49. – P. 195–201.

458. Zhang, X. L. Asymmetric synthesis of 2,3-dihydrofurans by one-pot Michael addition/I₂-mediated cyclization / X. L. Zhang, K. X. Feng, A. B. Xia, Y. Y. Zheng, C. Li, X. H. Du, D. Q. Xu // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – V. 2018. – P. 2918–2925.

459. Mo, Y. Highly stereoselective synthesis of 2,3-dihydrofurans via a cascade Michael additionalkylation process: a nitro group as the leaving group / Y. Mo, S. Liu, Y. Liu, L. Ye, Z. Shi, Z. Zhao, X. Li // Chem. Commun. – 2019. – V. 55. – P. 6285–6288.

460. Bera, K. Stereoselective synthesis of hydrazinodihydrofurans via cascade Michael addition– substitution involving the reaction of curcumin and other β -dicarbonyls with α -hydrazinonitroalkenes / K. Bera, N. Ayyagari, N. Satam, I. N. Namboothiri // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V. 18. – P. 140– 153.

461. Dou, X. A highly enantioselective synthesis of functionalized 2,3-dihydrofurans by a modified Feist-Bénary reaction / X. Dou, F. Zhong, Y. Lu // Chem. - Eur. J. - 2012. - V. 18. - P. 13945-13948.
462. Rueping, M. Catalytic asymmetric domino Michael addition-alkylation reaction: enantioselective synthesis of dihydrofurans / M. Rueping, A. Parra, U. Uria, F. Besselievre, E. Merino // Org. Lett. - 2010. - V. 12. - P. 5680-5683.

463. Nikerov, D. S. Synthesis of non-racemic dihydrofurans via Ni (II)-catalyzed asymmetric Michael addition / D. S. Nikerov, M. A. Ashatkina, V. A. Shiryaev, I. M. Tkachenko, V. B. Rybakov, A. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin // Tetrahedron. – 2021. – V. 84. – P. 132029.

464. Коньков, С. А. Синтез дифторборных адамантилсодержащих комплексов и пиразолов на их основе / С. А. Коньков, К. С. Крылов, К. М. Бормашева, И. К. Моисеев // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – С. 1649–1651.

465. Sasaki, T. Synthesis of adamantane derivatives. 59. Reactions of some electrophilic adamantane derivatives with unsaturated organosilanes / T. Sasaki, A. Nakanishi, M. Ohno // J. Org. Chem. – 1982.
– V. 47. – P. 3219–3224.

466. Vil', V. A. Interrupted Baeyer–Villiger rearrangement: building a stereoelectronic trap for the Criegee intermediate / V. A. Vil', G. dos Passos Gomes, O. V. Bityukov, K. A. Lyssenko, G. I. Nikishin, I. V. Alabugin, A. O. Terent'ev // Angew. Chem., Int. Ed. – 2018. – V. 57. – P. 3372–3376.

467. 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. Климочкин. – № 2015152066; заявл. 04.12.2015; опубл. 14.03.2017, Бюл. № 8.

468. Резников, А. Н. Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов

[Текст] : дис. ... д-ра хим. наук : 02.00.03 : – защищена 17.12.2019 : утв. 21.10.2020 / Резников Александр Николаевич; Сам. гос. техн. ун-т. – СамГТУ, 2019. – 331 с.

469. Kiyokawa, K. Straightforward synthesis of 1,2-dicyanoalkanes from nitroalkenes and silyl cyanide mediated by tetrabutylammonium fluoride / K. Kiyokawa, T. Nagata, J. Hayakawa, S. Minakata // Chem. - Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 1280–1285.

470. Bharathiraja, G. Novel tandem sequence to pyrrole syntheses by 5-endo-dig cyclization of 1,3enynes with amines / G. Bharathiraja, S. Sakthivel, M. Sengoden, T.A. Punniyamurthy // Org. Lett. – 2013. V. 15. – P. 4996–4999.

471. Edwards, M. G. Gem-dimethylcyclopropanation using triisopropylsulfoxonium tetrafluoroborate: scope and limitations / M. G. Edwards, R. J. Paxton, D. S. Pugh, A. C. Whitwood, R. J. Taylor // Synthesis. – 2008. – V. 2008. – P. 3279–3288.

472. Wascholowski, V. A general organocatalytic enantioselective nitrocyclopropanation reaction / V. Wascholowski, H. M. Hansen, D. A. Longbottom, S. V. Ley // Synthesis. – 2008. – V. 2008. – P. 1269–1275.

473. Stephens, P. J. Determination of absolute configurations of chiral molecules using ab initio time-dependent Density Functional Theory calculations of optical rotation: How reliable are absolute configurations obtained for molecules with small rotations? / P. J. Stephens, D. M. McCann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch // Chirality. – 2005. – V. 17. – P. S52–S64.

474. Autschbach, J. Computing chiroptical properties with first-principles theoretical methods: Background and illustrative examples / J. Autschbach // Chirality. – 2009. – V. 21. – P. E116–E152.

475. Zuber, G. Assignment of the absolute configuration of [n]-ladderanes by TD-DFT optical rotation calculations / G. Zuber, M.-R. Goldsmith, D. N. Beratan, P. Wipf // Chirality. – 2005. – V. 17. – P. 507–510.

476. Kwit, M. Density functional theory calculations of the optical rotation and electronic circular dichroism: the absolute configuration of the highly flexible trans-isocytoxazone revised / M. Kwit, M. D. Rozwadowska, J. Gawroński, A. Grajewska // J. Org. Chem. – 2009. – V. 74. – P. 8051–8063.

477. Łączkowski, K. Z. Conformational analysis and optical rotation of carene β-amino alcohols: a DFT study / K. Z. Łączkowski, A. Baranowska // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – V. 2009. – P. 4600–4605.

478. Walsh, C. T. Biological formation of pyrroles: nature's logic and enzymatic machinery / C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A. R. Howard-Jones // Nat. Prod. Rep. – 2006. – V. 23. – P. 517–531.

479. Novák, P. Electrochemically active polymers for rechargeable batteries / P. Novák, K. Müller, K.
S. V. Santhanam, O. Haas // Chem. Rev. – 1997. – V. 97. – P. 207–282.

480. Pan, J. Y. Synthesis of chiral 1,2-dihydronaphtho [2,1-*b*] furans by organocatalytic domino reactions catalyzed with multiple catalysis / J. Y. Pan, X. S. Li, D. C. Xu, J. W. Xie // Aust. J. Chem. – 2013. – V. 66. – P. 1415–1421.

481. Hanessian, S. Molecular recognition and self-assembly by non-amidic hydrogen bonding. An exceptional "assembler" of neutral and charged supramolecular structures / S. Hanessian, M. Simard, S. Roelens // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – V. 117. – P. 7630–7645.

482. Stones, G. Investigation of macrocyclisation routes to 1,4,7-triazacyclononanes: efficient syntheses from 1,2-ditosylamides / G. Stones, R. Tripoli, C. L. McDavid, K. Roux-Duplâtre, A. R. Kennedy, D. C. Sherrington, C. L. Gibson // Org. Biomol. Chem. – 2008. – V. 6. – P. 374–384.

483. Gao, C. Z. Efficient chiral resolution of (±)-cyclohexane-1,2-diamine / C. Z. Gao, T. S. Wang, J. Chen, F. Fei, J. Chen, Y. Zhang, B. Yang // J. Chem. Res. – 2014. – V. 38. – P. 490–492.

484. Bennani, Y. L. The asymmetric synthesis of α -substituted α -methyl and α -phenyl phosphonic acids: Design, carbanion geometry, reactivity and preparative aspects of chiral alkyl bicyclic phosphonamides / Y. L. Bennani, S. Hanessian // Tetrahedron. – 1996. – V. 52. – P. 13837–13866.

485. Devannah, V. Nickel-catalyzed asymmetric C-alkylation of nitroalkanes: synthesis of enantioenriched β -nitroamides / V. Devannah, R. Sharma, D. A. Watson // J. Am. Chem. Soc. – 2019. – V. 141. – P. 8436–8440.

486. Starikov, A. S. Synthesis of 1,2-dicyano-3-arylcycl[3.2.2]azines–first 1,2-dicarbonitriles based on cyclazine heterocycle / A. S. Starikov, V. V. Kalashnikov, P. A. Tarakanov, A. O. Simakov, S. V. Simonov, V. V. Tkachev, A. V. Yarkov, V. P. Kazachenko, A. V. Chernyak, F. E. Zhurkin, L. G. Tomilova, V. E. Pushkarev // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – V. 2020. – P. 5852–5856.

487. Zhou, Q. An efficient protocol for the production of pymetrozine via a new synthetic strategy / Q. Zhou, F. Du, Y. Shi, W. Liu, D. Liu, G. Chen // J. Chem. Res. – 2018. – V. 42. – P. 434–438.

488. House, H. O. Chemistry of carbanions. XVIII. Preparation of trimethylsilyl enol ethers / H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead // J. Org. Chem. – 1969. – V. 34. – P. 2324–2336.

489. McAnda, A. F. Mechanism of the yeast mediated reduction of nitrostyrenes in light petroleum / A. McAnda, K. Roberts, A. Smallridge, A. Ten, M. Trewhella // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 1998. – P. 501–504.

490. Ashokkumar, V. Cinchona alkaloid-based chiral catalysts act as highly efficient multifunctional organocatalysts for the asymmetric conjugate addition of malonates to nitroolefins / V. Ashokkumar, A. Siva // Org. Biomol. Chem. – 2015. – V. 13. – P. 10216–10225.

491. Taft, R. W. Fluorine nuclear magnetic resonance shielding in *p*-substituted fluorobenzenes. The influence of structure and solvent on resonance effects / R. W. Taft, E. Price, I. R. Fox, I. C. Lewis, K. K. Andersen, G. T. Davis // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – V. 85. – P. 3146–3156.

492. Shengule, S. R. Highly diastereoselective N-acyliminium ion cyclization reactions of a tethered furan / S. R. Shengule, G. Ryder, A. C. Willis, S. G. Pyne // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – P. 10280–10285.

493. Bakthadoss, M. First synthesis of bromo and chloro derivatives of Baylis-Hillman adducts derived from nitroolefins: application towards the synthesis of a dendrimer core / M. Bakthadoss, N. Sivakumar, A. Devaraj // Synthesis. -2011. - V. 2011. - P. 611-618.

494. Han, X. Biological evaluation and SAR analysis of novel covalent inhibitors against fructose-1,6-bisphosphatase / X. Han, Y. Huang, L. Wei, H. Chen, Y. Guo, Z. Tang, W. Hu, Q. Xia, Q. Wang, J. Yan, Y. Ren // Bioorg. Med. Chem. – 2020. – V. 28. – 115624.

495. Chen, H. Synthesis and biological evaluation of novel inhibitors against 1,3,8trihydroxynaphthalene reductase from Magnaporthe grisea / H. Chen, X. Han, N. Qin, L. Wei, Y. Yang, L. Rao, B. Chi, L. Feng, Y. Ren, J. Wan // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – V. 24. – P. 1225– 1230.

496. Palmieri, A. An improved, fully heterogeneous, diastereoselective synthesis of (Z)- α -bromonitroalkenes / A. Palmieri, S. Gabrielli, R. Ballini // Synlett. – 2013. – V. 24. – P. 114–116.

497. Резников, А. Н. Энантиоселективное присоединение диэтилмалоната к ω-нитростиролам в присутствии комплексов кобальта и марганца с N,N'-дибензил-(1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2диамином / А. Н. Резников, Е. В. Головин, Ю. Н. Климочкин // Журн. общ. химии. – 2012. – Т. 82. – С. 1837–1839.

498. Maekawa, H. Practical synthesis of diethyl phenylsuccinate by Mg-promoted carboxylation of ethyl cinnamate / H. Maekawa, T. Murakami, T. Miyazaki, I. Nishiguchi // Chem. Lett. – 2011. – V. 40. – P. 368–369.

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