На правах рукописи

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

Резников Александр Николаевич

Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе реакций СН-кислот с нитроалкенами, катализируемых комплексами переходных металлов

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

> Научный консультант д. х. н., профессор Климочкин Ю.Н.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Пути активации карбонильных производных как пронуклеофилов в	11
координационной сфере металлов	
1.2 Привилегированные типы лигандов	20
1.2.1 Хиральные вицинальные диамины	20
1.2.2 Бис-оксазолины	25
1.2.3 Хиральные N,N'-диоксиды	29
1.2.4 Производные BINOL	32
1.2.5 Лиганды саленового типа	35
1.3 Реакции асимметрического присоединения карбонильных произ-	
водных к различным акцепторам Михаэля при катализе комплексами	
металлов	38
1.3.1 Асимметрическое присоединение карбонильных производных к	
сопряженным нитроалкенам	38
1.3.1.1 Асимметрическое присоединение кетонов к нитроалкенам	38
1.3.1.2 Асимметрическое присоединение а-гетерилзамещенных слож-	
ных эфиров и амидов к нитроалкенам	41
1.3.1.3 Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соедине-	
ний к нитроалкенам	42
1.3.1.4 Асимметрическое присоединение 1,2-дикетонов и	
α-кетоэфиров к нитроалкенам	57
1.3.1.5. Асимметрическое присоединение кетиминоэфиров к нит-	
роалкенам	60
1.3.1.6 Асимметрическое присоединение 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -пиррол-2-	
карбоксилатов, 2-оксазолин- и 2-тиазолин-4-карбоксилатов	62
1.3.1.7 Асимметрическое присоединение карбонилсодержащих гетеро-	
циклов к нитроалкенам	64
1.3.2 Асимметрическое присоединение карбонильных производных к	
сопряженным енонам	70
1.3.2.1 Асимметрическое присоединение кетонов к енонам	70
1.3.2.2 Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных со-	
единений к енонам	71
1.3.2.3 Асимметрическое присоединение α-цианокетонов и	
α-цианоэфиров к енонам	94
1.3.2.4 Асимметрическое присоединение фосфоноуксусного эфира к	
енонам.	95
1.3.2.5 Асимметрическое присоединение альдиминоэфиров к енонам	95
1.3.2.6 Асимметрическое присоединение кумаринов к енонам	97
1.3.3 Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных	o -
соединений к β,γ-непредельным α-кетоэфирам	97

1.4 Асимметрическое присоединение карбонильных производных к	
другим акцепторам Михаэля	100
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	105
2.1 Синтез хиральных азотсодержащих лигандов	105
2.2 Синтез комплексов металлов.	110
2.3 Доноры и акцепторы Михаэля: выбор объектов исследования	116
2.4 Исследование реакции Михаэля с участием 1.3-дикарбонильных со-	
единений и нитроалкенов	127
2.5 Асимметрическое присоединение β-кетосульфонов и	
В-кетосульфоксидов к нитроалкенам	144
2.6 Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов к нитроал-	
кенам	165
2.7 Асимметрический синтез производных ГАМК	174
2.8 Разработка новых синтетических подходов к получению нерацеми-	
ческих пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе асимметриче-	
ской реакции Михаэля	183
2.9 Каскадные превращения нерацемических аддуктов Михаэля	187
2.9.1 Синтез полизамещенных циклогексанов	187
2.9.2 Синтез нерацемических 4-нитропиперидин-2-онов	190
2.9.3 Синтез тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-илфосфонатов	193
2.10 Биологическая активность нерацемических производных ГАМК,	
кетонитросульфонов и кетонитрофосфонатов	196
З ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	202
3.1 Общие сведения	202
3.2 Синтез исходных соединений	202
3.2.1 Синтез хиральных вицинальных диаминов	202
3.2.2 Синтез акцепторов Михаэля	205
3.2.3 Синтез доноров Михаэля	207
3.2.3.1 Синтез β-кетосульфонов	207
3.2.3.2 Синтез β-кетосульфоксидов	209
3.2.3.3 Синтез β-кетофосфонатов	211
3.3 Синтез хиральных азотсодержащих лигандов	216
3.4 Синтез комплексов металлов	227
3.5 Оценка реакционной способности различных доноров и акцепторов	
Михаэля	232
3.6 Исследование реакции Михаэля с участием 1.3-дикарбонильных со-	
единений и нитроалкенов	235
3.7 Асимметрическое присоединение в-кетосульфонов и в-кетосуль-	
фоксидов к нитроалкенам	242
3.8 Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов к нитроалке-	
Ham	253
3.9 Асимметрический синтез производных ГАМК	260
3.10 Разработка новых синтетических подходов к получению нера-	
цемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот на основе асимметри-	

ческой реакции Михаэля	270
3.11 Синтез полизамещенных циклогексанов	275
3.12 Синтез нерацемических 4-нитропиперидин-2-онов	276
3.13 Синтез тетрагидро-2 <i>Н</i> -пиран-3-илфосфонатов	278
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	282
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	284
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	285
ПРИЛОЖЕНИЕ А Письмо АО «Олайнфарм» об апробации опытно-	
промышленных технологий (<i>R</i>)-фенилпирацетама и (<i>R</i>)-фенибута	331

введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

В современной органической химии широко востребованы соединения с несколькими функциональными группами как строительные блоки в синтезе более сложных молекул. Разнообразие путей трансформации таких субстратов открывает широкие перспективы для разработки синтетических подходов, основанных на one-pot и каскадных процессах, позволяющих осуществлять сборку целевых молекул за минимальное число стадий. Особую актуальность методологии, основанные на использовании полифункциональных субстратов, приобретают в стереоселективном синтезе структурно сложных молекул, в первую очередь биологически активных соединений. Наиболее эффективным решением данной задачи является применение синтетических методов, основанных на асимметрическом катализе с последующими каскадными превращениями, протекающими при стереоконтроле со стороны уже ранее сформированных хиральных центров. Использование комплексов металлов - хиральных кислот Льюиса в качестве катализаторов асимметрических реакций образования связей С-С является в этом случае приоритетным, прежде всего, за счет весьма широкого круга реагентов и субстратов, каталитическая активация которых возможна в этих условиях, а также возможности получения нерацемических продуктов, которые могут быть вовлечены в реакции образования карбо- и гетероциклических соединений с несколькими хиральными центрами. Асимметрическое присоединение по Михаэлю как мощный инструмент образования новых связей С-С привлекает внимание различных исследовательских групп на протяжении последних 15 лет. Впервые возможность асимметрического присоединения по Михаэлю в присутствии комплексов металлов была показана в работах Г. Брюннера [1], Д. Барнса [2] и М. Ватанабе [3]. Широкое развитие методов органокатализа в асимметрическом присоединении по Михаэлю позволило вовлечь в данную реакцию новые реагенты и субстраты [4-7], использовать регенерируемые катализаторы [8-12], в том числе в экологически безопасных водных средах [10-12]. Однако малая доступность органокатализаторов, которые в большинстве случаев представляют собой сложные структуры, наряду с высокой концентрацией, требуемой для достижения каталитического эффекта, являются существенными ограничениями к их использованию. Показательно, что, несмотря на бесспорные успехи, достигнутые в области органокатализа за последние годы, пока нет надежных сведений об использовании органокатализаторов в промышленности [13]. По этой причине катализируемое комплексами металлов асимметрическое присоединение по Михаэлю сохраняет

свое значение, в том числе в полном синтезе природных и физиологически активных соединений [14]. Несмотря на большие успехи, достигнутые в асимметрическом присоединении по Михаэлю, катализируемом комплексами металлов, поиск эффективных катализаторов продолжает оставаться актуальным, поскольку не во всех случаях удается достичь высокой энантиоселективности реакции. Большой проблемой является также обеспечение диастереоселективности присоединения по Михаэлю, поскольку в большинстве продуктов реакции присутствуют два (или более) стереоцентра. Возможный потенциал использования в синтезе катализируемой комплексами металлов асимметрической реакции Михаэля далеко не исчерпан. Прежде всего, несмотря на большое разнообразие полученных структур, остается неясным круг возможных реагентов и субстратов, которые могут быть вовлечены в данную реакцию. Кроме того, наличие двух или нескольких стереоцентров в продуктах асимметрической реакции Михаэля определяет неоднозначность стереохимического результата дальнейших процессов циклизации, но, с другой стороны, создает перспективу реализации стереодивергентного синтеза, приводящего к разнообразию стереоизомеров синтезируемых таким путем соединений. Исследования были поддержаны Министерством образования и науки РФ в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России» (госконтракт № 16.512.11.2011 от 20.02.2011 г., соглашение № 14.577.21.0137 от 26.11.2014 (код проекта RFMEFI57714X0137), а также госзадания на НИР №2014/199 (код проекта 1078), № 4.1440.2014/К, Российским научным фондом (проект № 18-13-00447), РФФИ (проекты № 14-03-97080, 17-43-630304)

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

Для достижения цели работы решались следующие задачи:

- определение круга возможных реагентов и субстратов, которые могут быть использованы в асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексами переходных металлов;

- синтез хиральных азотсодержащих лигандов на основе вицинальных диаминов;

- синтез комплексов переходных металлов на основе полученных лигандов и оценка их каталитической активности в модельных реакциях; исследование реакций 1,3-дикарбонильных соединений, β-кетосульфонов,
 β-кетосульфоксидов, β-кетофосфонатов с нитроалкенами в присутствии полученных комплексов;

- разработка методов получения нерацемических производных γаминомасляной кислоты (ГАМК) на основе асимметрической реакции Михаэля;

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

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

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

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

На защиту выносятся следующие положения.

Методы синтеза комплексов металлов с хиральными азотсодержащими лигандами - производными вицинальных диаминов.

Каталитические свойства полученных комплексов в реакциях 1,3дикарбонильных соединений, β-кетосульфонов, β-кетосульфоксидов и βкетофосфонатов с нитроалкенами.

Методы синтеза нерацемических 3-замещенных производных ГАМК и 4замещенных пирролидин-2-онов на основе катализируемой комплексами металлов реакции Михаэля.

Стереоселективный синтез 2,4-дизамещенных пирролидин-3-илфосфоновых кислот основе восстановительной циклизации (2*R*,3*S*)-3-арил-4-нитро-1-оксобутан-2-илфосфонатов.

Синтез полизамещенных циклогексанов на основе каскадных превращений (2*R*,3*S*)-2-ацетил-3-арил-4-нитробутаноатов.

Синтез 4-нитропиперидин-2-онов на основе каскадных превращений (*R*)-2-(2нитро-1-арилэтил)малонатов.

Синтез тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов на основе каскадных превращений (2*S*,3*R*)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-илфосфоната. Достоверность полученных данных обеспечена применением комплекса современных методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P, ИК спектроскопии, элементного анализа и массспектрометрии высокого разрешения. Для установления энантиомерного состава полученных соединений использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной стационарной фазой.

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

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

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

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

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Реакция СН-кислот с электронодефицитными алкенами (присоединение по Михаэлю) является одним из важнейших методов образования новых углерод-углеродных связей. Развитие методов асимметрического катализа этой реакции открывает широкие возможности синтеза нерацемических производных самого разнообразного строения. Асимметрическое присоединение по Михаэлю может также играть роль начальной стадии ряда каскадных превращений, приводящих к карбо- и гетероциклическим соединениям с несколькими стереоцентрами.

Карбонильные соединения являются классическими реагентами в реакции Михаэля. Относительно высокая СН-кислотность карбонильных производных позволяет генерировать из них соответствующие еноляты, обладающие высокой нуклеофильностью. Как правило, депротонирование карбонильных соединений осуществляется в присутствии сильных оснований. Однако депротонирование карбонильных соединений в присутствии кислот Льюиса оказывается возможным и в присутствии слабых оснований. Этот метод получил название «мягкой енолизации» и нашел широкое распространение в катализе реакции Михаэля. Чрезвычайная полезность «мягкой енолизации» обусловлена тем, что далеко не все субстраты оказываются толерантными к сильным основаниям. Кроме того, наличие нескольких координационных вакансий у переходных металлов открывает возможность одновременной координации двух реагентов, что создает условия для селективного протекания реакции. По этой причине подавляющее большинство успешных примеров асимметрической реакции Михаэля связано с использованием карбонильных соединений в качестве доноров Михаэля.

Обзор имеющихся литературных данных по катализу асимметрического присоединения карбонильных производных к различным акцепторам Михаэля построен следующим образом. Сначала рассматриваются возможные пути активации карбонильных соединений в координационной сфере переходных металлов. Далее следует краткое описание основных структурных типов хиральных лигандов, наиболее успешно применявшихся в металлокомплексном катализе реакции Михаэля. Последующее рассмотрение самих реакций, катализируемых комплексами металлов, делится на три основных части: присоединение карбонильных соединений к нитроалкенам, к енонам и к прочим акцепторам Михаэля. Такая классификация имеющегося материала представлялась нам наиболее удобной, поскольку первые два типа химических превращений изучены в настоящее время более подробно, в то время как сведения о катализируемом комплексами металлов присоединении карбонильных производных к акцепторам Михаэля других типов крайне немногочисленны. В рамках рассмотрения реакций карбонильных производных с нитроалкенами и енонами, мы начинаем обзор с функционализированных кетонов, переходя затем к 1,2- и 1,3-дикарбонильным производным и донорам Михаэля более сложного строения. Четкая классификация используемых металлокомплексных катализаторов в настоящее время не представляется возможной, поскольку для каждого типа превращений каталитические свойства комплексов одних металлов изучены достаточно подробно, в то время как о других отсутствуют сведения. Поэтому в рамках однотипных превращений порядок рассмотрения комплексов в основном определяется расположением соответствующих металлов в периодической системе (а не числом публикаций).

Энантиоселективность рассматриваемых в литературном обзоре реакций оценивается по энантиомерному избытку преимущественно образующегося в ходе реакции изомера.

1.1 Пути активации карбонильных производных как пронуклеофилов в координационной сфере металлов

Каталитическая активация карбонильных производных комплексами металлов достигается, как правило, путем образования соответствующих енолятов. При этом возможны различные способы координации енолята к центральному атому металла:



В настоящее время получено большое количество енолятных комплексов переходных и непереходных металлов, строение которых исследовано комплексом современных физико-химических методов анализа, в том числе рентгеноструктурным анализом.

В то время как для ранних переходных металлов, являющихся жесткими кислотами, реализуется η^1 -О способ координации енолятного лиганда, для поздних переходных металлов такое явное предпочтение исчезает, и в этом случае может реализовываться η^1 -С, а также η^3 -способ координации. При этом общего правила, позволяющего однозначно связать структуру преобладающего таутомера с природой металла нет, поскольку она в значительной степени определяется также степенью окисления металла, его координационным числом и лигандным окружением [15].

Можно привести несколько примеров реализации η¹-С и η³координации енолятных лигандов в комплексах марганца [16], молибдена, вольфрама [17] и хрома [18, 19]:



Кроме того, возможно образование димерных комплексов, в которых енолят выступает в качестве мостикового лиганда, что характерно для комплексов алюминия [20, 21]:



Способ координации енолята в комплексах палладия варьируется в зависимости от его расположения в координационной сфере по отношению к другим металлам. Так, на примере структурно близких комплексов палладия **3** и **4** было показано, что η^1 -О координация реализуется, когда енолят находится в *транс*-положении к арильному лиганду (комплекс **3**), а η^1 -С координация – в том случае, если енолят расположен в *транс*-положении к фосфиновому лиганду (комплекс **4**) [22, 23]:



Характерной особенностью палладия является возможность образования димерных комплексов, в которых енолят выступает в качестве мостикового лиганда с Pd-C и Pd-O координацией (например, в комплексах **5** [24] и **6** [25]):



В целом, для платиновых металлов в большей степени характерны η^1 -С или η^3 способы координации енолятного лиганда. Так, трансметаллированием димерного фосфинового комплекса Rh(I) 7 был получен соответствующий енолят 9, имеющий псевдоплоскоквадратную структуру, в котором реализуется η^3 -координация енолятного лиганда [26]:



В продукте окислительного присоединения метилбромацетата **11** к комплексу Pt **10** реализуется η¹-С координация енолята [27]:



В результате β-элиминирования из комплекса иридия **14** был получен η¹-С иридиевый енолят **15** [28]:



Способ координации енолятного лиганда в комплексах переходных металлов существенным образом влияет на его реакционную способность. Так, было показано, что енолятный комплекс никеля существует в виде двух таутомерных форм **16** и **17**, причем в реакцию альдольной конденсации вступает лишь таутомер **16**, в котором реализуется О-координация енолята к атому никеля [29]:



В том случае, если в α-положении кетона **18** находится функциональная группа или гетероатом **Y**, способные к координации с металлом, возможно образование енолятов **19** циклического строения.



Например, известен ряд комплексов с β-кетофосфинами, в которых эти лиганды в енолизованной форме образуют хелаты [30]:



Способность 1,3-дикетонов образовывать устойчивые хелаты с большинством ионов металлов сделала дикетонаты классическими объектами координационной химии [31]. В большинстве случаев в 1,3-дикетонатах реализуется О,О-координация соответствующих лигандов к металлу. В то же время, известны примеры η^1 - и η^2 -С-связывания дикетонатного лиганда с карбофильными металлами, такими как золото 22, иридий 23 и платина 24 [32]:



Аналогично 1,3-дикетонам, образование циклических енолятов с ионами металлов характерно для β-кетоэфиров [33] и малонатов [34].

Устойчивость 1,3-дикетонатов металлов существенным образом зависит от природы заместителей в исходном 1,3-дикарбонильном соединении. Так, для комплексов Cu(II) координационное сродство 1,3-дикарбонильных соединений в бензоле уменьшается в ряду: дибензоилметан > ацетилацетон > бензоилацетон > этилацетоацетат > метилацетоацетат [35].

В то же время, имеющиеся данные по константам устойчивости комплексов с 1,3-дикетонатными и β-кетоэфиратными лигандами позволяют судить о том, что различие в стабильности этих комплексов не очень велико. Например, для комплексов Ni(II) и Zn(II) они имеют один порядок [36].

Широко известна способность дикетонатов металлов вступать в различные реакции замещения и присоединения с электрофилами [37-39]. Координация с атомом металла позволяет в ряде случаев провести эти реакции с высокой селективностью, поскольку дикетонаты выступают в этом случае исключительно как С-нуклеофилы. Так, адамантилирование комплексов Co(II) с 1,3-дикетонами и β-кетоэфирами 25 является весьма удобным в препаративном отношении методом получения соответствующих 2адамантилзамещенных 1,3-дикетонов и β-кетоэфиров 27 [40]:



При переходе к дикетонатам менее электроположительных металлов следует ожидать уменьшения их нуклеофильности. Однако экспериментальные данные по количественной оценке относительной реакционной способности дикетонатов в зависимости от природы металла свидетельствуют о том, что эта зависимость носит более сложный характер.

Показано, что каталитическая активность ацетилацетонатов металлов в реакции с трихлорацетонитрилом уменьшается в ряду [36]:

$$Zn^{2+} \approx Co^{2+} > Mn^{2+} > Mn^{3+} > Ni^{2+} > Cu^{2+} > Fe^{2+} > Fe^{3+}$$

$$\rightarrow O + CCI_3CN \xrightarrow{M(acac)_n} O + CI_3C \xrightarrow{H_2N} O = O$$

$$28 \quad 29 \qquad 30$$

Подобный ряд каталитической активности ацетилацетонатов металлов был получен для реакции ацетилацетона с C₃O₂ [41]:

$$Zn^{2+} > Co^{2+} > Ni^{2+} > Cu^{2+}$$

Успешное использование дикетонатов металлов в качестве нуклеофилов в различных превращениях привело к идее реализации каталитических процессов с их участием в качестве интермедиатов. В настоящее время извереакций 1.3стен широкий круг асимметрических c участием дикарбонильных соединений, включающих промежуточное образование дикетонатов металлов. Пионерской работой в области катализа реакции Михаэля комплексами переходных металлов явилось исследование Нельсона, который показал, что ацетилацетонат никеля является эффективным катализатором присоединения широкого круга 1,3-дикарбонильных производных 31 к электронодефицитным непредельным соединениям [42]:



Депротонирование альдиминоэфиров или кетиминоэфиров **43** в присутствии комплексов металлов приводит к образованию металлированных азометинилидов **45**. В качестве соли металла наиболее часто используется ацетат серебра. Наличие электроноакцепторной сложноэфирной группы способствует легкому протеканию депротонирования. Конформационная жест-

17

кость образующегося хелатного комплекса создает основу для разработки стереоселективных превращений на их основе [43]. Наиболее часто генерируемые таким образом азометинилиды используются в реакциях асимметрического синтеза полизамещенных пирролидинов **50**, формально протекающих как 1,3-диполярное циклоприсоединение (на самом деле предполагается ступенчатый механизм, как показано на схеме). Однако конкурентной реакцией при катализе комплексами металлов всегда является присоединение по Михаэлю (продукт **47**), которое в ряде случаев становится преобладающим:



Завершая рассмотрение возможных путей активации карбонильных производных в координационной сфере переходных металлов можно заключить, что с точки зрения возможности реализации дальнейших асимметрических превращений наибольший интерес представляют еноляты переходных металлов, поскольку их широкие координационные возможности позволяют вводить в координационную сферу хиральные лиганды с различными типами симметрии. Это обеспечивает возможность стереодифференциации при дальнейшей атаке нуклеофилом. На этом принципе построены многочисленные энантиоселективные реакции, катализируемые комплексами металлов, с участием карбонильных соединений, приводящие к образованию новых С-Ссвязей.

Очевидно, что для каталитической активации карбонильных соединений путем образования комплексных енолятов необходимо наличие льюисовского кислотного центра, а также основания, необходимого для депротонирования соответствующего карбонильного производного. Эта задача может быть достигнута двумя путями: использованием хирального комплекса металла как кислоты Льюиса в сочетании с «внешним» основанием, чаще всего нехиральным. В этом случае координация енолята, а также электрофила может осуществлятся к одному атому металла. Соответственно, в роли катализатора в этом случае выступают моноядерные комплексы металлов (рисунок 1.1а). Второй подход состоит в использовании кооперативного катализа, предполагающего реализацию двойной активации реагентов за счет наличия двух (или нескольких) активных центров, обладающих льюисовской кислотностью и бренстедовской основностью, в молекуле катализатора (рисунок 1.1б). Преимущество этой стратегии активации заключается не только в значительном увеличении скорости реакции как следствии реализации отдельных стадий как внутримолекулярных процессов («эффект близости»), но и в возможном расширении спектра используемых реагентов и субстратов в результате их синергической активации.



Рисунок 1.1 – Катализ комплексами металлов - хиральными кислотами Льюиса с предварительной активацией пронуклеофила (а) и кооперативный катализ полиядерными мультифункциональными катализаторами (б). Несмотря на кажущиеся безусловные преимущества кооперативного катализа, предпочтительность его использования в реакциях присоединения по Михаэлю не столь однозначна. Необходимость синтеза би- или полиядерных комплексов предполагает, как правило, использование лигандов более сложного строения, способных пространственно организовать координационную сферу катализатора для достижения высокой асимметрической индукции. Соответственно, для создания катализаторов, реализующих эти два принципа, требуются лиганды разного строения. Поэтому следует остановиться на основных типах лигандов, используемых в металлокомплексном катализе асимметрического присоединения карбонильных производных к различным акцепторам Михаэля.

1.2 Привилегированные типы лигандов

Среди тысяч полученных к настоящему времени хиральных лигандов относительно небольшое число структурных типов находит широкое применение. Эти «привилегированные лиганды» выделяются среди прочих высоким уровнем энантиоконтроля в различных реакциях, катализируемых комплексами металлов. Анализ их структур показывает, что большинство из них обладает C_2 -симметрией. Причиной преимущественного использования C_2 -симметричных лигандов является уменьшение числа возможных изомерных структур в результате взаимодействия субстрат - катализатор и, соответственно, минимизация возможных конкурентных путей реакции [44].

1.2.1 Хиральные вицинальные диамины

Хиральные вицинальные диамины являются одними из наиболее привлекательных соединений с точки зрения их использования в качестве лигандов для асимметрического катализа. К их несомненным преимуществам относятся синтетическая доступность, стабильность на воздухе, способность образовывать устойчивые хелатные комплексы. Известно, что алифатические и ароматические амины образуют стабильные комплексы с большинством металлов. Наличие ароматических заместителей при атоме азота снижает стабильность комплексов. В ряду металлов константа устойчивости комплексов уменьшается в ряду [45]:

$$Cu^{2+} > Zn^{2+} > Co^{2+} \approx Ni^{2+} > Fe^{2+} > Mg^{2+} > Ca^{2+}$$

В настоящее время разработано большое количество методов получения хиральных вицинальных диаминов, данные по которым обобщены в работах [46-49]. Однако наибольшее распространение получили лиганды - производные 1,2-дифенилэтан-1,2-диамина **51** и циклогексан-1,2-диамина **52** [50].



Индивидуальные энантиомеры 1,2-дифенилэтан-1,2-диамина впервые были получены Кори [51]. Циклогексан-1,2-диамин (в виде смеси *цис-* и *транс-*изомеров) является промышленно доступным сырьем. В частности, он является побочным продуктом в синтезе 1,6-гександиамина – мономера для производства нейлона 66. Легкость расщепления рацемических смесей этих вицинальных диаминов с помощью *L-* и *D*-винных кислот [52] создает основу для их широкого использования в катализе, в том числе и для получения промышленных катализаторов асимметрических процессов [53]. 1,2-Дифенилэтан-1,2-диамин впервые был использован как лиганд в составе рутениевого катализатора асимметрического гидрирования [54].

Ценной особенностью производных циклогексан-1,2-диамина является конформационная жесткость образуемых им хелатов с ионами металлов. В то же время, незамещенные диамины редко используются как хиральные лиганды в катализе реакции Михаэля. Высокие оптические выходы продуктов достигаются, как правило, при введении достаточно объемистых заместителей при атомах азота. Это объясняется их определяющей ролью в стереодифференциации, достигаемой в ряде каталитических процессов.

Комплексообразование металла с N,N'-дизамещенным хиральным вицинальным диамином приводит к образованию 5-членного хелата, что, в свою очередь, увеличивает барьер инверсии у атомов азота и, таким образом, индуцирует хиральность при условии неэквивалентности заместителей при атомах азота. Возможно три случая: когда оба заместителя R находятся в псевдоэкваториальном положении (что соответствует *S,S*-конфигурации атомов азота), в псевдоаксиальном положении (*R,R*-конфигурации) и когда заместитель при одном из атомов азота находится в псевдоэкваториальном положении, а при другом – в псевдоаксиальном [55].



Для большинства комплексов металлов (тетрагональной [56], плоскоквадратной [56-58] и октаэдрической [59] геометрии) данные рентгеноструктурного анализа свидетельствуют о том, что реализуется первый вариант. В то же время, незначительная, на первый взгляд, модификация заместителей может привести к изменению абсолютной конфигурации при атомах азота и всей геометрии комплекса, а значит, и к изменению его каталитичесвойств. Например, в комплексе $CuCl_2$ с (1R,2R)-N,N'-бис[(5ских метилтиофен-2-ил)метил]циклогексан-1,2-диамином (рисунок 1.2, справа) два атома азота имеют R-конфигурацию. В комплексе CuCl₂ с аналогичным лигандом, но содержащим не тиофеновые, а фурановые заместители происходит координация кислорода с медью (рисунок 1.2, слева), за счет чего мевзаимная заместителей няется ориентация И реализуется $(R_{\rm N},S_{\rm N})$ конфигурация [60].



Рисунок 1.2 – Эффект координации фуранового заместителя и его влияние на геометрию комплексов меди [CuCl₂L]

Аналогичный эффект наблюдался при переходе от *пара*метоксибензильных к *орто*-метоксибензильным заместителям при атомах азота [61].

Этот пример иллюстрирует широкие возможности молекулярного дизайна металлокомплексных катализаторов на основе хиральных вицинальных диаминов, даже путем варьирования заместителей при атомах азота без изменения их хирального остова.

Комплексы с хиральными вицинальными диаминами оказались одними из наиболее эффективных катализаторов присоединения 1,2- и 1,3дикарбонильных соединений к сопряженным нитроалкенам. Говоря о возможных путях активации этих производных в координационной сфере диаминных комплексов следует отметить, что в настоящее время получено значительное количество соединений переходных металлов со смешанным лигандным окружением, содержащих в координационной сфере дикетонатные лиганды наряду с хелатирующими N-лигандами.

Получены комплексы, содержащие ацетилацетонатные лиганды и вицинальные диамины, например [Ni(tmen)(diketonate)X] [62], [Cu(acac)(tmen)X] (X = Cl, Br, I) [63], причем показано, что в растворе они находятся в равновесии с сольватированной катионной формой:



Молекула растворителя (**Solv**) занимает апикальное положение в катионном комплексе, причем показана возможность сольватации нитрометаном [63], что дает повод рассматривать подобные структуры как возможные интермедиаты в реакциях 1,3-дикарбонильных соединений с нитроалкенами.

В настоящее время получены рентгеноструктурные данные для комплексов, которые могут рассматриваться как модельные структуры для интермедиатов каталитических реакций Михаэля. Например, в тетрагональнопирамидальном комплексе [Cu(acac)(bpy)(H₂O)]NO₃•H₂O **55** молекула 2,2′бипиридила и ацетилацетонатный лиганд находятся в одной плоскости, занимая четыре экваториальных положения, в то время как вода находится в апикальном положении [64]. Аналогичная ситуация наблюдается в комплексах [Cu(acac)(phen)Br] и [Cu(acac)(phen)(ClO₄)] **56**, где бром или ClO₄⁻ занимает апикальное положение [65].



Таким образом, можно предполагать, что в ключевых каталитических интермедиатах хиральный вицинальный диамин и дикарбонильное производное координируются в экваториальных положениях, а координация электрофила происходит в апикальное положение. Стереохимический результат превращения может определяться экранирующим влиянием заместителей при атоме азота. Однако при их псевдоэкваториальной ориентации такое влияние представляется не столь значительным. Значительно большую роль в ориентации электрофила может играть двойное связывание электрофила с катализатором за счет образования координационной связи с металлом и водородной связи с очень выгодно псевдоаксиально ориентированным водородом аминогруппы (см. рисунок 1.3):



Рисунок 1.3 – Обобщенная модель передачи хиральности при катализе комплексами с N,N'-дизамещенными вицинальными диаминами

Хотя такой механизм передачи хиральности при катализе диаминными комплексами металлов не был подтвержден применительно к реакции Михаэля, большая роль координации субстратов при содействии водородных связей в организации координационной сферы отмечалась для многих асимметрических процессов [66, 67]. Последние работы Гладыша по катализу асимметрического присоединения простых доноров Михаэля классическими вернеровскими комплексами 1,2-дифенилэтан-1,2-диамина [68-75] указывают на высокую вероятность реализации именно такого принципа передачи хиральности.

24

1.2.2 Бис-оксазолины

Бис-оксазолины **57-62** являются одним из наиболее широко используемых классов лигандов для асимметрического катализа благодаря их способности образовывать координационные соединения с широким кругом металлов [76-79].



Хиральные комплексы с бис-оксазолинами имеют ось симметрии C_2 (рисунок 1.4), что благоприятствует их использованию в качестве катализаторов асимметрических реакций вследствие уменьшения числа возможных переходных состояний [44].



Рисунок 1.4 – С₂-Симметрия бис-оксазолиновых комплексов

Большой массив данных PCA, полученных для комплексов металлов с бис-оксазолиновыми лигандами и, что особенно важно, для бисоксазолиновых комплексов с различными реагентами в сочетании с наиболее удачными интерпретациями этих данных [80, 81] позволил сформировать представления о механизме многих асимметрических превращений.

Получены и охарактеризованы комплексы металлов, содержащие два бис-оксазолиновых лиганда в координационной сфере. В то же время, в ключевых интермедиатах, постулируемых в работах по асимметрическому катализу, обычно реализуется соотношение металл/лиганд 1:1, причем две координационные вакансии заняты лигандом, а остальные (обычно до четырех) предоставляются для субстратных взаимодействий. Известны комплексы металлов, в которых бис-оксазолины выступают в роли монодентатных лигандов [82, 83], однако такие комплексы не нашли применения в асимметрическом катализе.

Помимо бидентатных **57-60**, известны и успешно применяются в асимметрическом катализе тридентатные лиганды с оксазолиновыми фрагментами [84, 85] (особенно пиридин-бис-оксазолины **61** [86] и трис-оксазолины [87-89]).

Мультидентатные оксазолиновые лиганды с числом донорных атомов больше трех, представляют интерес с точки зрения разнообразия образуемых ими координационных соединений [90-93], но находят ограниченное применение в асимметрическом катализе [94-101]. По этой причине наиболее практически значимыми являются комплексы с бис-оксазолинами с соотношением металл / лиганд 1:1.

Как правило, в бис-оксазолиновых комплексах реализуются координационные числа от 4 до 6. Таким образом, от двух до четырех координационных вакансий может быть занято субстратами, молекулами растворителя или ацидолигандами. Существование тех или иных комплексов с разной геометрией в растворе обусловлено многими факторами и может оказывать влияние на стереохимический результат данной реакции.

Механизм передачи хиральности в каждом конкретном случае индивидуален. Здесь мы рассмотрим обобщенные схемы, отражающие случай, когда реагент, содержащий два гетероатома Y, способных к координации, подвергается атаке вторым реагентом S.

Для тетракоординированных бис-оксазолиновых комплексов реализуются как плоскоквадратная так и тетраэдрическая структуры с разной степенью искажения. Плоскоквадратные и тетраэдрические интермедиаты приводят к образованию оптических антиподов (при одинаковой абсолютной конфигурации бис-оксазолиновых лигандов), поскольку поворот координированного реагента YY на 90° перемещает его доступную грань из экраниро-

ванной в неэкранированную лигандом область и наоборот (рисунок 1.5) [102].



Рисунок 1.5 – Обобщенная стереохимическая модель для каталитических процессов с участием тетраэдрических (*слева*) и плоскоквадратных (*справа*) интермедиатов

Методом РСА было показано, что бис-оксазолиновые комплексы Zn(II) [103], Ni(II) [104] и Fe(II) [105] с хлоридными лигандами имеют слегка искаженную тетраэдрическую конфигурацию, в то время как комплекс Cu(II) искаженную плоскоквадратную. При этом степень искажения тетраэдрической конфигурации соответствующих комплексов увеличивается с переходом к более объемистым заместителям (например, при переходе от *i*-Pr к *t*-Bu) [102]. Поэтому не всегда введение более объемистых заместителей в бисоксазолины приводит к увеличению энантиоселективности каталитической реакции. Она меняется на противоположную при переходе от тетраэдрической к плоскоквадратной геометрии интермедиата (рисунок 1.5) и объемистые заместители R будут не только более эффективно блокировать соответствующие области координационной сферы, но и приводить к искажению тетраэдрической структуры интермедиата в сторону плоскоквадратной [102]. Известно довольно много примеров, когда дифенильное производное бисоксазолина приводит к более высокой энантиоселективности, чем ди-третбутильное [103, 106-110].

На геометрию бис-оксазолиновых комплексов большое влияние оказывает лигандное окружение металла (помимо самого бис-оксазолина). Так наличие О-донорных лигандов приводит к тенденции образования плоскоквадратных структур [102]. Для пентакоординированных комплексов возможна реализация двух структур: тригонально-бипирамидальной и тетрагонально-пирамидальной (рисунок 1.6).

Реализация тригонально-бипирамидальной конфигурации интермедиата не способствует асимметрической индукции [102]. Напротив, тетрагонально-пирамидальная конфигурация постулируется для многих каталитических процессов с участием пиридин-бис-оксазолиновых лигандов [102].



Рисунок 1.6 – Обобщенная стереохимическая модель для каталитических процессов с участием тригонально-бипирамидальных и тетрагонально-пирамидальных интермедиатов

В гексакоординированных октаэдрических комплексах координация бидентатного реагента к атому металла может происходить двумя способами: когда реагент занимает два экваториальных положения (рисунок 1.7, слева) или одно экваториальное и одно апикальное (рисунок 1.7, справа) [102].



Рисунок 1.7 – Обобщенная стереохимическая модель для каталитических процессов с участием октаэдрических интермедиатов

1.2.3 Хиральные N,N'-диоксиды

Хиральные N,N'-диоксидные лиганды, представленные структурами **64-67**, легко получаются в соответствии со схемами, представленными ниже [111]:





N,N'-Диоксиды **64-66** являются тетрадентатными лигандами и способны образовывать комплексы с Mg(II), In(III), Ti(IV), Fe(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(I), Cu(II) и редкоземельными металлами (Sc(III), Y(III), La(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Gd(III),Yb(III)). Различие в ионных радиусах металлов может быть компенсировано конформационной гибкостью хиральных N,N'-диоксидных лигандов [111].

Данные PCA, полученные для комплексов Sc(III), Mg(II) и Ni(II) [112-115] свидетельствуют о том, что при комплексообразовании водородные связи в N,N'-диоксидных лигандах исчезают и амидные и N-оксидные фрагменты лиганда изменяют взаимную ориентацию за счет конфигурационной лабильности альфа-углеродного атома и алкильного спейсера как показано на рисунке 1.8.

30



Рисунок 1.8 – Образование октаэдрических комплексов металлов из N,N'-диоксидных лигандов

Таким образом становится возможным образование октаэдрических комплексов, в которых атомы кислорода N-оксидных групп занимают два экваториальных положения, а атомы кислорода амидных групп – два апикальных положения. Оставшиеся две апикальные позиции, занятые ацидолигандами или молекулами растворителя, потенциально могут быть задействованы в асимметрических превращениях (для координации реагентов). Возможный путь передачи хиральности показан на рисунке 1.9 [111].



Рисунок 1.9 – Обобщенная стереохимическая модель для N,N'-диоксидных комплексов металлов

Как видно из изображения структуры с фронтальной позиции, две амидные группы располагаются вне горизонтальной плоскости OC^1 -M- OC^2 . Два пиперидиновых цикла и алкильный спейсер находятся ниже плоскости OC^1 -M- OC^2 . Лиганды **X** и **Y** занимают положения, диагональные атомам кислорода N-оксидных групп. Таким образом, два квадранта (первый и третий на виде сбоку) оказываются блокированы амидными группами. Лиганды **X** и **Y** могут быть замещены по крайней мере одним из реагентов, который будет соответствующим образом ориентирован, что приведет к селективной атаке вторым реагентом с одной определенной энантиотопной стороны [111].

1.2.4 Производные BINOL

BINOL **68**, обладающий аксиальной хиральностью, а также его производные играют важную роль в качестве лигандов в асимметрическом катализе комплексами металлов – хиральными кислотами Льюиса [116-118].

Гетеробиметаллические комплексы, состоящие из двух **69** или трех молекул BINOL **70**, центрального атома металла M^1 , обладающего льюисовской кислотностью, и катионов щелочных металлов M^2 позволили достичь больших успехов в ряде асимметрических процессов [117, 118] и, в частности, в асимметрическом присоединении по Михаэлю.

Катализ этих асимметрических превращений происходит путем двойной активации нуклеофила и электрофила. Фрагмент катализатора, обладающий бренстедовской основностью, активирует нуклеофил (например, 1,3дикарбонильное соединение или нитроалкан) путем его депротонирования. В то же время, льюисовский кислотный центр катализатора **M**¹ (Al, Ga, In, редкоземельные металлы) активирует электрофил [117, 118].



Двойная активация происходит в положениях, контролируемых хиральной средой, поэтому нуклеофилы реагируют с электрофилами в определенной пространственной ориентации, что приводит к высокой энантиоселективности.

Хотя гетеробиметаллические комплексы позволили достичь высоких энантиомерных избытков в ряде каталитических асимметрических процессов, необходимость одновременного связывания двух или более молекул лигандов в одном комплексе иногда отрицательно сказывается на стабильности катализатора. При определенных условиях гетеробиметаллические комплексы разлагаются вследствие необратимого обмена лигандами между BINOL и нуклеофилами, что приводит к снижению химических выходов и/или энантиомерных избытков [117, 118]. Эти особенности стимулировали работы по созданию модифицированных лигандов на основе BINOL, в которых два фрагмента BINOL связаны линкером. Комплексы металлов, полученные на основе таких лигандов, оказались более устойчивыми к процессам замещения лигандов.

Лиганды, полученные путей соединения двух фрагментов BINOL с помощью линкера Y можно рассматривать как разновидность полу-краунэфиров, поэтому они являются достаточно универсальными и пригодны для комплексообразования с металлами, имеющим различные ионные радиусы (Ga(III), Li, Zn(II), In(III), La(III), Y(III)). Гибкий линкерный сегмент, содержащий способный к координации гетероатом, играет решающую роль в создании уникальной и эффективной хиральной среды, отличной от комплексов с самим BINOL [117, 118].

Первоначальные попытки использовать простой углеродный линкер **Y** оказались неудачными, поскольку свободное вращение фрагментов BINOL приводит к комплексообразованию таких лигандов в *анти*-конформации и образованию координационных олигомеров **73** [117, 118].



Напротив, лиганды с кислородсодержащим линкером приводят к желаемым комплексам за счет дополнительной координации кислорода к атому металла [117, 118].



В отличие от галлия и редкоземельных металлов, образующих с linked-BINOL гетеробиметаллические комплексы, цинк образует с этим же лигандом трехядерный комплекс **75** следующей структуры [117, 118]:

34



1.2.5 Лиганды саленового типа

Саленовые лиганды общей структуры 76 являются одними из самых универсальных и доступных лигандов [119].



Они синтезируются из салицилового альдегида или его замещенных производных и диаминов, причем структура обоих фрагментов может легко варьироваться, что позволяет направленно модифицировать стерические, электронные и физические характеристики лиганда, в том числе создавать на основе лигандов саленового типа иммобилизованные катализаторы [120]. Хиральные лиганды саленового типа чаще всего получают на основе хиральных вицинальных диаминов [48, 50] или диаминов с аксиальной хиральностью [121]. Наиболее распространенным случаем является, когда два заместителя при атомах азота идентичны, а диамин обладает C_2 -симметрией. В результате саленовый лиганд также является C_2 -симметричным.

Саленовые лиганды образуют моноядерные комплексы с более чем 40 металлами от лития до урана. Комплексы могут иметь различную геометрию

(см. рисунок 1.10), в том числе плоскоквадратную (с различной степенью искажений в сторону тетраэдра), тетрагонально-пирамидальную и октаэдрическую [99].



Рисунок 1.10 – Различные типы геометрии саленовых комплексов: **a** – искаженная тетраэдрическая, **б** – плоскоквадратная, **в** – cis- β , **г** – cis- α , μ – trans

В последнем случае лиганд может занимать четыре копланарных координационных сайта (*транс*-конфигурация) или четыре координационных сайта, из которых не все копланарны, что приводит к образованию геометрии *цис*-α и *цис*-β (хиральные на ионе металла) (рисунки 10г и в).

Универсальность саленовых лигандов проявляется также в способности образовывать би- или полиметаллические комплексы различных форм. Это может быть достигнуто путем координации одного или обоих атомов кислорода ко второму атому металлу, что дает комплексы общей структуры 77 и 78 соответственно [122].


Кроме того, металлы могут связываться в одну координационную структуру через один или два вспомогательных лиганда (структуры **79**, **80**) в зависимости от того, используется ли для этих целей один или два вспомогательных лиганда [122].



Вспомогательный лиганд может также выступать в роли мостика между металлическим (саленовым) звеном и другим металлическим (лигандным) звеном. Наконец, в саленовый лиганд могут быть введены дополнительные функциональные группы для координации со вторым атомом металла. В качестве примера можно привести фенокси-производные **81** и **82**, в которых атомы кислорода в *орто*-положении могут быть алкилированы или депротонированы [122].



Для синтеза биядерных комплексов может быть также использовано одновременно несколько из вышеназванных подходов.

В катализе асимметрического присоединения по Михаэлю наиболее успешно использовались два типа саленовых комплексов **83** и **84**, сочетающих льюисовский кислотный и бренстедовский основный центры. В первом из них (**83**) в качестве центра, обладающего сильной бренстедовской основ-

ностью выступает кислород, связанный с атомом цезия. Во втором случае (84) в качестве основного центра выступает фрагмент Co-OAc или Co-OAr.



1,3-Дикарбонильное соединение соединение подвергается депротонированию фрагментом катализатора, обладающим бренстедовской основностью. Генерируемый таким образом енолят координируется со стерически менее затрудненным "внешним" атомом металла. "Внутренний" атом металла действует как кислота Льюиса, активируя акцептор Михаэля (енон или нитроалкен) [123,124].

1.3 Реакции асимметрического присоединения карбонильных производных к различным акцепторам Михаэля при катализе комплексами металлов

1.3.1 Асимметрическое присоединение карбонильных производных к сопряженным нитроалкенам

1.3.1.1 Асимметрическое присоединение кетонов к нитроалкенам

Простые диалкил- и алкиларилкетоны не использовались в качестве доноров Михаэля в катализируемых комплексами металлов реакциях асимметрического присоединения по Михаэлю. Однако введение в молекулу кетона гетероатома, способного к координации с металлом, способствует его жесткой пространственной фиксации в координационной сфере металла за счет образования хелата. По этой причине ацетилгетероарены **85** были успешно использованы в реакции асимметрического присоединения к нитроалкенам **86**, катализируемой бис-оксазолиновыми комплексами никеля и кобальта [125]:



Каталитическая система Ni(OAc)₂ - **88** была использована в реакции ацетилазааренов **85** с β -алкил- и β -арилзамещенными нитроалкенами **86**, однако в случае алифатических нитропроизводных энантиоселективность реакции была ниже, в то время как с замещенными нитростиролами она достигала 99% [125]. Позднее использование каталитической системы Ni(acac)₂ - **89** позволило осуществить асимметрическое присоединение ацетилазааренов к β , β -дизамещенным нитроалкенам **86** с высокой энантиоселективностью. Однако наличие заместителей в *орто*-положении замещенного нитростирола приводило к резкому снижению его реакционной способности [126]. Аналогичная реакция была осуществлена также с использованием каталитической системы Co(acac)₂ - **90** [127].

89b R = *t*-Bu

Присоединение гетерилзамещенных кетонов **85** к β-трифторметил-β-(3-индолил)нитроалкенам **91** было осуществлено с использованием каталитической системы Co(acac)₂ – имидазолин-оксазолиновый лиганд **90** [128]



Предполагаемые переходные состояния представлены ниже:



Асимметрическое присоединение α-гидроксикетонов **93** к нитроалкенам **94** удалось осуществить при катализе биядерными комплексами Троста. При этом наилучшие результаты были получены при использовании гетеробиядерного комплекса Zn/Mg **97** [129]. В этом случае реакция проходила с высокой энантиоселективностью (до 92%) и приводила к смеси *анти*- и *син*изомеров **95** в различных соотношениях (от 2.2/1 до >99/1):





Эта реакция была использована авторами как ключевая стадия получения некоторых нерацемических β-аминокислот **96**.

1.3.1.2 Асимметрическое присоединение α-гетерилзамещенных сложных эфиров и амидов к нитроалкенам

Аналогично гетерилзамещенным кетонам, азаарилацетаты (99, Y = OMe, OEt, OBu-t) и ацетамиды (99, Y = NMe₂, NMe(OMe), морфолин-4-ил) реагируют с β -арил и β -гетероарилзамещенными нитроалкенами 98 в условиях катализа комплексом никеля 101 с N,N'-дибензилциклогексан-1,2диамином с образованием аддуктов Михаэля 100 с высокими энантиомерными избытками и хорошими выходами [130]. В то же время, менее электрофильные алифатические нитроалкены оказались неактивными в данной реакции.



1.3.1.3 Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам

1,3-Дикарбонильные соединения наиболее изучены как нуклеофилы в асимметрическом катализе хиральными кислотами Льюиса – комплексами металлов в связи с тем, что они способны образовывать стабильные хелатные комплексы. За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в этой области.

Комплексы магния и кальция

Одним из первых успешных исследований по асимметрическому присоединению 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам была работа Ji и сотр. [2,131]. Ими были использованы каталитические системы Mg(OTf)₂/бис-оксазолины, что позволило достичь превосходных выходов (88–95%) и энантиоселективности (до 97%) в реакции различных малонатов и β-кетоэфиров **98** с нитроалкенами **94**:



Разработанная методология была использована авторами в полном асимметрическом синтезе ABT-546 (антагониста эндотелина-А) **106**, а также антидепрессанта (*R*)-ролипрам **104**.



Позже Nichols с сотр. [132] предложили использовать указанную каталитическую систему для асимметрического присоединения α-замещенных малонатов **107** к различным ароматическим нитроалкенам **94**. Реакция проходила с энантиоселективностью от умеренной до высокой и была использована как ключевая стадия в синтезе ингибитора фосфодиэстеразы 4 IC86518 **110**, который был наработан в килограммовом количестве:



Каталитическая система Ca/Pybox была использована авторами работы [133] в реакции 1,3-дикетонов, β-кетоэфиров и малонатов с различными нитроалкенами (главным образом, замещенными нитростиролами).



Как предполагают авторы, на первой стадии малонат 114 координируется с Са, давая хиральный кальциевый енолат 115. Затем активированный енолат 115 атакует нитроалкен 94, образуя первоначальный продукт 1,4присоединения 116. Последующий межмолекулярный перенос протона от производного фенола приводит к аддукту Михаэля 117 и комплексу 113. Последний, взаимодействуя с малонатом, приводит к регенерации комплекса 115.



При использовании в качестве доноров Михаэля малонатов, энантиомерные избытки продуктов реакции были отличными в том случае, если в реакцию вводили ароматические нитроалкены (92 - 96%). В случае реакции с 2-нитровинилциклогексаном был достигнут несколько меньший энантиомерный избыток (87%, соединение **122**). Значительное снижение энантиомерного избытка (65%) наблюдалось, когда в β-положении в нитроалкене находилась *орто*-толильная группа (соединение **121**). Наличие в положении 2 малонатов заместителя также приводило к снижению энантиоселективности реакции.



Комплексы кобальта

Gladysz с сотр. показали [68, 69, 134], что вернеровские комплексы Co(III) **125** и **126** являются активными катализаторами присоединения малонатов **123** к нитроалкенам **94**. Широкий ряд нитроалкенов, содержащих в β-положении алкильные, арильные и гетероарильные заместители, был вовлечен в данную реакцию, причем в большинстве случаев были получены хорошие выходы продуктов (до 99%) и реакция протекала с высокой энантиоселективностью (до 99%).



Примечательно, что реакция с участием диметилмалоната в целом, характеризуется более высокой энантиоселективностью, чем с диэтил- и дибензилмалонатом.

Катализ асимметрического присоединения β-кетоэфиров **127**, **129**, **131** к нитроалкенам **94а-и** гомобиядерным комплексом Со **133** был осуществлен авторами работы [113]. Реакция протекала с высокой энантиоселективностью, а в ряде случаев и диастереоселективностью.





Удовлетворительная скорость реакции и высокая энантиоселективность достигаются при малом соотношении катализатор /субстрат (0.1 мольн. %). Исследование механизма реакции и контрольные эксперименты показали внутримолекулярный кооперативный эффект двух активных центров катализатора - атомов кобальта. Интересно отметить, что авторами были изучены различные комбинации металлов в составе биядерных комплексов (Cu, Pd, Ni, Mn, Zn или лантаноиды), однако наилучшие результаты были достигнуты в присутствии комплекса **133**.

В соответствии с предложенным авторами переходным состоянием, ацетат- или нафтолат-анион выступает как основание Бренстеда, депротонируя 1,3-дикарбонильное соединение. При этом один из атомов кобальта координирует 1,3-дикарбонильное соединение (в енольной форме), а другой нитроалкен. Активированный енолят затем атакует нитроалкен:



Комплексы рутения

Комплексы Ru с сульфонамидными лигандами являются весьма эффективными катализаторами асимметрического присоединения по Михаэлю малонатов, β-кетоэфиров и 1,3-дикетонов к нитроалкенам [3]. Реакция проходит с высокой энантиоселективностью (до 98%). В ряду малонатов энантиоселективность реакции повышается при переходе от диметиловых к диизопропиловым эфирам, а наличие заместителя в положении 2 также приводит к небольшому увеличению энантиоселективности реакции.

Авторами также было подробно изучено влияние заместителей при сульфонильной группе в большом ряду хиральных лигандов на энантиоселективность реакции и показано, что наилучшие результаты достигаются в случае пентаметилфенильного заместителя.



Катионный комплекс рутения с хиральным гуанидином также был с успехом использован в реакции малонатов с нитроалкенами (выход 48 - 99%, энантиоселективность до 99%) [136]:



Комплексы никеля

Комплексы никеля с хиральными диаминами оказались одними из наиболее эффективных катализаторов асимметрического присоединения малонатов **107**, β-кетоэфиров **98** и 1,3-дикетонов **134** к нитроалкенам **94**. Наиболее существенные результаты в этой области были достигнуты группой Д. Эванса, которая использовала простые и легко доступные хиральные лиганды на основе 1,2-диаминоциклогексана [137, 138]. Асимметрическое присоединение малонатов **107** к нитроалкенам **94** с ароматическими заместителями в β-положении проходило с наибольшей энантиоселективностью (до 95%). Энантиоселективность несколько снижалась при переходе к алифатическим нитроалкенам, а также в случае использования 1,3-дикетонов **134** в качестве доноров Михаэля.





Д. Эвансом был предложен механизм реакции, согласно которому один из лигандов выполняет роль основания, депротонируя 1,3-дикарбонильное соединение. При этом образуются две координационные вакансии, что обеспечивает возможность образования хирального енолята **138**. Нитроалкен координируется в апикальном положении, и последующее сопряженное присоединение приводит к продукту реакции и регенерации ацетилацетонатного комплекса никеля **138**.



Определяющую роль в стереодифференциации играют заместители при атоме азота:



52

Комплексы никеля были также использованы в реакциях асимметрического присоединения β-кетокислот **141** к нитроалкенам **94**, сопровождающихся декарбоксилированием:



В качестве лигандов в Ni(II)-катализируемом присоединении 1,3дикарбонильных соединений к нитроалкенам были также исследованы бисизоиндолин **143** [139] и бис-тетрагидроизохинолин **144** [140].



На основе лигандов 143 и 144 были получены комплексы 145-147. Для октаэдрических комплексов 145 и 146 получены данные рентгеноструктурного анализа, которые свидетельствуют о том, что N-лиганды находятся в *транс*-положении. Для комплекса 146 авторы отмечают существование π-стэкинга между *n*-бромфенильными фрагментами.



Исследование свойств комплексов 145 – 147 показало, что они являются малоактивными в катализе реакции малонатов с нитроалкенами. Однако использование каталитических систем, полученных *in situ*, и включающих хиральный комплекс никеля и нехиральное основание позволило провести реакцию Михаэля с приемлемой скоростью.

В первом случае в качестве катализатора использовалась трехкомпонентная система **143** – NiBr₂ – 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин в соотношении 1 : 1 : 2.5 (при соотношении Ni / субстрат 1 : 50). Энантиоселективность реакции была существенно ниже (72 - 90%), чем при использовании комплекса **137**. В присутствии каталитической системы **146** или **147** – N-метилморфолин в соотношении 1 : 2.5 (при соотношении Ni / субстрат 1 : 50) была достигнута высокая энантиоселективность (91 - 99%), однако необходимо было проведение реакции при повышенной температуре (80°C).

Несмотря на то, что предложенные авторами [139, 140] каталитические системы оказались менее эффективными, чем комплекс **137**, а лиганды – синтетически более труднодоступными, эти работы служат интересным примером использования нехирального основания в качестве сокатализатора при катализе комплексами никеля. Это может иметь существенное значение с точки зрения экономии хирального лиганда.

Был разработан иммобилизованный катализатор, способный сохранять активность в течение более 10 циклов, который показал хорошие результаты на серии β-кетоэфиров и 1,3-дикетонов (до 93% *ee*) [141]:



Комплекс Ni(II) **151** был использован в асимметрическом присоединении 2-фторкетоэфиров к замещенным нитростиролам [142]. Таким образом были получены соответствующие аддукты **150а,6** с высокими выходами и энантиомерными избытками.



Присоединением 2-броммалонатов **152** к нитроалкенам **94** в аналогичных условиях с последующей циклизацией в присутствии основания были получены нерацемические нитроциклопропаны **153** [143].



Реакция 3-нитро-2*H*-хроменов **154** с диметил- и дибензилмалонатом **123** в присутствии 5 мольн.% катализатора Эванса **137** приводит к соответствующим аддуктам Михаэля **155** с высокой энантио- и диастереоселективностью. Примечательно, что 1,3-дикетоны образуют в тех же условиях рацемические аддукты [144].



Гомобиядерный комплекс никеля **159** с лигандом саленового типа проявил активность в асимметрическом присоединении циклических кетоэфиров **156** к нитроэтилену **157** [145]:





Таким образом были получены продукты с четвертичным стереоцентром с энантиоселективностью от умеренной до высокой.

1.3.1.4 Асимметрическое присоединение 1,2-дикетонов и α-кетоэфиров к нитроалкенам

Комплексы меди

Присоединение α-кетоэфиров **160** к замещенным нитростиролам **94** было осуществлено с умеренной энантиоселективностью и высокой диастереоселективностью (с образованием *анти*-изомера **161**) в присутствии катионных комплексов Cu(II) **162** с хиральными лигандами - N,N'-дизамещенными про-изводными диаминоциклогексана [146]:



Комплексы никеля

Каталитические системы Ni(OAc)₂ - хиральные диамины - триэтиламин были использованы в асимметрическом присоединении α-кетоэфиров **160** к различным нитроалкенам [147]:



Практическая значимость этой реакции была продемонстрирована авторами на примере синтеза нерацемических замещенных производных пирролидина **162**.



Циклогексан-1,2-дион **163** в этих условиях образует бициклические продукты с нитроалкенами **164** в результате тандемной реакции асимметрического присоединения по Михаэлю/Анри [148]:



Бициклические производные были получены с превосходными выходами, высокими диастереоизомерными соотношениями и *ее* (соответственно до 50/1 и до 99%).

α-Кетоанилиды **165** также присоединяются к нитроалкенам в присутствии биядерного комплекса никеля **167** с образованием (в отличие от αкетоэфиров) преимущественно *син*-изомеров **166** соответствующих аддуктов [149]:



1.3.1.5 Асимметрическое присоединение кетиминоэфиров к нитроалкенам

Комплексы меди

Асимметрическое присоединение кетиминоэфира **168** к нитроалкенам **94** впервые было осуществлено в 2010 году при катализе комплексом меди с хиральным фосфин-оксазолиновым лигандом (S,S_p)-FOXAP **170** [150]:



Энантиоселективность реакции очень высокая (95 - 97%), исключая те случаи, когда в качестве акцепторов Михаэля использовались *орто*замещенные производные нитростирола (64 - 89%). Диастереоселективность составляла до 98:2. В случае использования алифатических нитроалкенов образовывались продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Данное превращение было использовано в синтезе нерацемических βзамещенных α, γ-диаминомасляных кислот **170**.



Катализ комплексами меди с хиральным лигандом **173** на основе алкалоида стрихнинового ряда был использован в стереодивергентном синтезе нитроэфиров **169** и **172** [151]. В том случае, если использовался альдимин **171** как донор Михаэля, а в качестве каталитической системы CuOAc/**173**, происходило образование *син*-продукта **172**, в то время как использование кетимина **168** и CuOTf/**173** в сочетании с «внешним» основанием (ДБУ) приводило к образованию *анти*-продукта **169**:



Комплексы серебра

Fukuzawa и сотр. использовали каталитическую систему AgOAc / ThioClickFerrophos **176** в реакции присоединения кетиминоэфира **174** к различным нитроалкенам **94** [152]:



4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-Np, Fc



Значительное количество продукта диполярного [3+2]циклоприсоединения образовывалось наряду с аддуктами Михаэля. Однако применение «внешнего» основания – триэтиламина позволило повысить выходы аддуктов Михаэля до 80 - 97%. В результате были получены индивидуальные *анти*-изомеры **175** с высокими энантиомерными избытками.

1.3.1.6 Асимметрическое присоединение 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2карбоксилатов, 2-оксазолин- и 2-тиазолин-4-карбоксилатов

3,4-Дигидро-2*H*-пиррол-2-карбоксилаты **177а** могут рассматриваться как циклические аналоги кетиминоэфиров. По этой причине круг катализаторов, которые были успешно применены для асимметрического присоединения этих производных, аналогичен. Использование каталитической системы **180в** - СиОАс - пиридин позволило осуществить эту реакцию с хорошими выходами и превосходной энантиоселективностью (до 99%). При этом образуется *син*-изомер **178а**. Напротив, использование комплекса серебра, полученного *in situ* из AgOAc и **176**, приводит к *анти*-изомеру **179а** с диастереоселективностью до 99:1. Энантиомерный избыток продуктов реакции достигает 98% [153].



Эти же каталитические системы впоследствии были использованы для асимметрического присоединения 2-оксазолин- и 2-тиазолин-4 карбоксилатов **1776,в** [154, 155].

В то время как комплекс меди с электронообедненным лигандом **180a** приводил к *анти*-продуктам **1796,в**, *син*-аддукты **1786,в** были получены с хорошими выходами и стереоселективностью в присутствии комплексов меди с электронно-нейтральными или электронообогащенными хиральными Р,N-лигандами (**1806** или **180г** соответственно) [154]. Комплекс **176**-Ag(I) был использован для тех же реакций, что давало *анти*-аддукты **1796,в** как с высоким выходом, так и с высокими энантиомерными избытками [155].

63

1.3.1.7 Асимметрическое присоединение карбонилсодержащих гетероциклов к нитроалкенам

Винилогичное асимметрическое присоединение по Михаэлю бутенолида **181** к различным нитроалкенам **94** было осуществлено в присутствии биядерного комплекса цинка **183** [156]:



R = Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 1-Np, фуран-2-ил, фуран-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, N-Boc-3индолил, PhCH₂CH₂, PhCH=CH-



Соответствующие аддукты 182 были выделены с хорошими выходами (47 - 78%) и отличной стереоселективностью (*dr* до 42/1 и 96% *ee*). Кроме того, они могут быть использованы в синтезе ценных хиральный билдингблоков, таких как циклические лактамы.

Гомобиядерный комплекс никеля **159** является эффективным катализатором асимметрического присоединения N-Boc-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она **184** к нитроалкенам **94** [157]:



N-Бензоилаланин (в виде азлактона, генерируемого *in situ*) вступает в реакцию асимметрического присоединения по Михаэлю с нитроалкенами в присутствии биядерного димерного комплекса палладия. Аддукт Михаэля затем претерпевает реакцию Нефа. Примечательно, что использование AgOTf как сокатализатора важно для активации катализатора, чтобы генерировать мономерный комплекс FBIP-OTf, который необходим для достижения высокой энантиоселективности процесса. В данной реакции был исследован широкий ряд N-бензоилированных α -аминокислот и нитроалкенов. В результате были получены целевые продукты с высокой диастереомерной и энантиомерной чистотой. Данная методология открывает удобный путь к синтезу нерацемических α -алкил- α -аминосукцинимидов, представляющих интерес с точки зрения их биологической активности [158].







 R^1 = Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, (CH₂)₂COOMe; R^2 = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-CIC₆H₄, 3-CIC₆H₄, 4-BrC₆H₄, *n*-Pr, *i*-Pr, Cy



Асимметрическое присоединение 3-замещенных оксииндолов 195 к замещенным нитростиролам 94 в присутствии каталитической системы Ni(OAc)₂ – хиральный вицинальный диамин 197 позволило синтезировать соединения 196, содержащие два стереоцентра (один из которых – четвертичный), с высокой энантио- и диастереоселективностью.

Постановка этоксикарбонильной защиты на атом азота оксиндола имеет принципиальное значение, поскольку незащищенные оксиндолы в реакцию не вступали. Авторы предполагают, что атом кислорода карбаматной группы ответственен за координацию с никелем, обеспечивая образование хелатного цикла. Также реакция не проходила в том случае, если вместо производных нитростирола использовали алифатические нитроалкены [159].



R¹ = Me, Et, Bn; R² = H, Me, F; R³ - арил, гетероарил 71 - 97% ее



Реакцию 3-замещенных N-Вос-оксиндолов **198** проводили также в присутствии биядерного комплекса марганца **200** [160]



R¹ = Me, Bn; R² = H, MeO, F; R³ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 2-BrC₆H₄, фуран-2-ил, тиофен-2-ил, PhCH=CH-, CH₃(CH₂)₃CH=CH-



и никеля 159 [161]:



Peters и сотр. использовали комплексы никеля **203а,6** в асимметрическом присоединении оксиндолов к нитроалкенам [162,163]:



Примечательно, что заменой лиганда 203а на 2036 достигается обращение диастереоселективности реакции:

68



Наблюдаемую стереодивергенцию авторы объясняют различной ориентацией енолизованной формы оксиндола в координационных сферах комплексов **203а** и **2036**:



69

Arai и сотр. сообщают об энантиоселективном присоединении 3'индолил-3-оксиндола **205** к нитроэтилену **157** в присутствии комплекса никеля с аминофенольно-имидазолиновым лигандом **207** [164]:



 R^1 = Me, CF₃, MeO, CF₃O, F, CI, Br; R^2 = Me, CI, Br, I



1.3.2 Асимметрическое присоединение карбонильных производных к сопряженным енонам

1.3.2.1 Асимметрическое присоединение кетонов к енонам

В настоящее время отсутствуют примеры асимметрического присоединения кетонов, не содержащих других функциональных групп, к различным акцепторам Михаэля в присутствии комплексов металлов. Однако введение гидроксильной группы в α-положение к карбонильной группе способствует координации α-гидроксикетонов с металлами с образованием хелатов. Это обстоятельство способствовало успешной реализации асимметрического присоединения α-гидроксикетонов к енонам в присутствии гомобиядерных комплексов цинка [165]:



Позднее те же авторы использовали данную методологию для получения аддуктов Михаэля с четвертичным стереоцентром путем введения в реакцию кетонов, содержащих в α-положении еще один заместитель помимо гидроксильной группы [166].

1.3.2.2 Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к енонам

Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к енонам является одним из наиболее изученных процессов присоединения по Михаэлю, катализируемых комплексами металлов. В качестве катализаторов данной реакции был исследован широкий спектр комплексов металлов и каталитических систем на их основе. Энантиоселективность присоединения к циклическим енонам обычно выше, чем к енонам линейного строения.

Комплексы магния

Использование простой каталитической системы Bu₂Mg – тартрат **217** позволило осуществить присоединение дибензилмалоната к циклическим енонам [167]. К сожалению, энантиоселективность реакции в этих условиях не превышала 58%.



В то же время, использование нанокристаллического оксида магния NAP-Mg₂O в сочетании с доступным 1,2-дифенилэтан-1,2-диамином **221** позволило существенно повысить энантиоселективность магний-катализируемого присоединения малонатов к енонам [168]:


Комплексы кальция и стронция

Каталитические системы Ca/BINOL были использованы в реакции малонатов с циклическими и нециклическими енонами. Однако для осуществления данной реакции требовались большие соотношения катализатор/субстрат (15 мольн.%) и реакция проходила с энантиоселективностью от низкой до умеренной (21 - 88%). Энантиоселективность реакции существенным образом зависела от природы реагентов [169].



222a $R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{4} = H$ **2226** $R^{1}, R^{2} = H; R^{3}, R^{4} = Br$ **2228** $R^{1}, R^{2} = Br; R^{3}, R^{4} = H$ **222r** $R^{1}, R^{2} = Ph; R^{3}, R^{4} = H$ **222g** $R^{1}, R^{2} = H; R^{3}, R^{4} = Ph$

222e R⁵,R⁶ = H **222ж** R⁵,R⁶ = Ph

Подобная система Ca/H₈-BINOL (10 мольн.%) была исследована теми же авторами в реакции асимметрического присоединения β -кетоэфиров **223** к метилвинилкетону **224**. В этом случае энантиоселективность также была невысока (до 80%) [170].



Иммобилизованные кальциевые катализаторы **226** также были исследованы в аналогичных превращениях [171].



Авторы работы [172] использовали систему CaCl₂ - **230** в катализе реакции диметилмалоната с 1,4-дифенилбут-2-ен-1,4-дионом **228**. Соединение 229 было получено с выходом 79% и энантиомерным избытком 93%.



Существенное повышение энантиоселективности было достигнуто при использовании комплексов стронция с бис-сульфонамидными лигандами [173]:



R¹,R² - арил, гетероарил, *trans*-PhCH=CH-



Превосходные энантиомерные избытки (92 - 99%) при относительно небольших соотношениях катализатор/субстрат (0.5 - 5 мольн.%) были достигнуты в реакции дипропилмалоната с широким рядом α,β -непредельных кетонов, в том числе содержащих гетероароматические заместители, а также систему сопряженных связей C=C [173]. Стоит отметить, что использование каталитических систем на основе кальция и бария не привело к удовлетворительным результатам [173]. Для генерирования бис-сульфонамидного комплекса *in situ* авторами также был использован бис-триметилсилиламид стронция [174].

Комплексы алюминия

Созданный в 1996 г. группой Shibasaki легко доступный гетеробиметаллический комплекс ALB **69a** (получаемый из 1 экв. алюмогидрида лития и 2 экв. BINOL **68**) оказался весьма эффективным катализатором ряда практически важных асимметрических реакций.



Присоединение малонатов **123** к циклическим енонам **215** в присутствии ALB было осуществлено с высокой энантиоселективностью, однако для этих целей требовалось 10 мольн.% катализатора [175]:



Существенного снижения загрузки катализатора удалось достичь при использовании в качестве сокатализатора *трет*-бутилата калия [176]:



Этот процесс был использован как ключевая стадия в синтезе алкалоидов тубифолидина **235** [177], 19,20-дигидроаквамицина **236** [178] и стрихнина **237** [179, 180].

Гетеробиядерный комплекс алюминия и натрия 240, полученный из саленового лиганда 238 и Red-Al[®] 239, был изучен в качестве катализатора асимметрического присоединения малонатов 123 к циклическим енонам 215, однако энантиоселективность реакции в этом случае не превышала 58% [181]:



Комплексы кобальта

С использованием комплексов кобальта связаны первые успешные работы по асимметрическому присоединению 1,3-дикарбонильных соединений к енонам. В 1984 г. Н. Brunner показал, что простая каталитическая система Co(acac)₂/(+)-DPEN может быть использована в реакции метил-1-оксо-2инданкарбоксилата **241** с метилвинилкетоном **224**. Однако энантиомерный избыток продукта реакции **242** был невысок (66%) [1].



Авторы предполагают, что при координации двух молекул метил-1оксо-2-инданкарбоксилата кислороды кето-групп занимают апикальные положения, а кислороды сложноэфирных групп – экваториальные положения в октаэдрическом комплексе $\Delta(\lambda)$ -формы. При этом присоединение метилвинилкетона осуществляется с *Si*-стороны координированного метил-1-оксо-2инданкарбоксилата, чему способствует образование водородной связи между кето-группой метилвинилкетона и одной из аминогрупп лиганда.



Низкая энантиоселективность реакции этил-2-метилацетоацетата с метилвинилкетоном в присутствии того же катализатора объясняется, по мнению авторов, пониженной апикальной/экваториальной селективностью координации сложноэфирной и кето-групп у этил-2-метилацетоацетата по сравнению с метил-1-оксо-2-инданкарбоксилатом.

Ряд последующих исследований каталитических свойств этой системы в реакции различных циклических β-кетоэфиров как доноров Михаэля и α,βнепредельных кетонов и сложных эфиров как акцепторов Михаэля показал, что энантиоселективность во всех случаях невысока (до 39%) [182, 183]. Каталитические системы на основе $Co(acac)_2$ и производных *L*-пролина 243 - 245, а также винной кислоты 246 - 248 также были исследованы в реакции метил-1-оксо-2-инданкарбоксилата 241 с метилвинилкетоном 224. Энантиомерные избытки продукта реакции 242 находились в диапазоне от 2 до 40% [184].



Авторы работы [185] использовали каталитическую систему на основе спиробиинданового лиганда (*S*)-SIPAD **249** Co(OAc)₂-(*S*)-SIPAD-Et₂Zn в реакции присоединения диэтилмалоната **123** к халконам **232**. Энантиоселективность реакции составляла 49 - 57%.



Энантиоселективность реакции в присутствии бис-оксазолинового комплекса кобальта, генерируемого *in situ* из Co(OAc)₂ и лиганда **250**, и диизопропилэтиламина как сокатализатора была выше (75 - 89%), однако в этом случае были получены низкие выходы целевых продуктов (13 - 17%) [186].



Комплексы никеля

Значительно лучшие результаты были достигнуты при использовании комплексов никеля в качестве катализаторов присоединения 1,3дикарбонильных производных к енонам.

Так, асимметрическое присоединение этил-2-оксоциклогексан-1карбоксилата **251** к метилвинилкетону **224** было осуществлено с использованием каталитической системы Ni(OAc)₂ - (R,R)-циклогексан-1,2-диамин **253** с получением продукта **252** (R)-конфигурации с энантиомерным избытком 91% [187]:



Использование бифункционального никелевого комплекса 83 на основе лиганда саленового типа позволило осуществить присоединение дибензилмалоната 214 к циклогексенону 2156 с получением (R)-продукта 2166 с выходом 45% и энантиомерным избытком 90% [123].



Предполагаемый механизм реакции состоит в депротонировании дибензилмалоната, который затем удерживается в непосредственной близости к саленовому лиганду за счет координации с атомом цезия. Координация циклогексенона происходит в апикальное положение саленового комплекса никеля. Она приводит к его активации, усиливая электрофильный характер непредельного субстрата. Последующая миграция протона от нафтола к енолятному интермедиату приводит к элиминированию аддукта Михаэля и регенерации катализатора [188]:



Комплексы металлов платиновой группы

Катионные аква-комплексы палладия(II) **257** с хиральными NHC лигандами проявили каталитическую активность в реакции циклических βкетоэфиров **223** с метилвинилкетоном **224** [189].



Реакция приводит к (*S*)-изомерам **225** с выходом до 98% и энантиомерным избытком до 71% (в оптимизированных условиях).

На первой стадии из исходного аква-комплекса **258** генерируется интермедиат **259**, который затем реагирует с β-кетоэфиром **223** с образованием палладиевого енолята **260**. На следующей стадии каталитического цикла палладиевый енолят **260** атакуется электрофилом **E** с образованием интермедиата **262**, протонирование которого трифторметансульфокислотой с последующим замещением лиганда водой приводит к аддукту Михаэля **263**:



В соответствии с предполагаемым переходным состоянием, атака электрофилом будет осуществляться с *Si*-стороны енолята, координированного к атому палладия:



82

Лучшие результаты были достигнуты при использовании аквакомплексов палладия **264** с фосфиновыми лигандами BINAP и p-Tol-BINAP как катализаторов асимметрического присоединения циклических **223** и нециклических **265** β-кетоэфиров к метилвинилкетону **224** и халконам **232** [190]:



 $R^1 = Ot$ -Bu, CH_2t -Bu; $R^2 = H$, Me, Ph; $R^3 = Me$, Et

Находящийся в равновесии с исходным катионным диаквакомплексом 264 гидроксокомплекс палладия 268 проявляет две функции: льюисовскую кислотность и бренстедовскую основность, что способствует генерированию хирального палладиевого енолята 271 из 1,3-дикарбонильного производного:











Принципиальное значение для достижения высокой энантиоселективности имеет наличие объемистого заместителя R^1 у β -кетоэфира. Авторы предполагают, что в переходном состоянии он ориентируется таким образом, чтобы избежать стерических препятствий со стороны *пара*-толильной группы фосфинового лиганда. В результате *Si*-сторона палладиевого енолята оказывается блокированной, и атака электрофилом происходит с *Re*-стороны.

84



Примечательно, что эти реакции удалось провести в водной среде [191], а также в ионных жидкостях [192] и это привело лишь к незначительному (на 2 - 3%) снижению энантиоселективности реакции по сравнению с ТГФ.

Использование тех же комплексов как катализаторов реакции циклических β-кетоэфиров с циклогексеноном **2156** или циклопентеноном **215а** приводило к образованию двух диастереомеров в сравнимых соотношениях [193].

Комплексы Ru(II) с сульфонамидными лигандами - производными 1,2дифенилэтан-1,2-диамина успешно применялись как катализаторы асимметрического присоединения 1,3-дикетонов, β -кетоэфиров и малонатов к енонам [194-196]. Так, например, в присутствии комплексов Ru(η^6 -арен)(R,R)-MsDPEN (MsDPEN - N-метансульфонил-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин) **273** реакцию малонатов, а также метилацетоацетата с циклопентеноном (**215a**, n = 0) циклогексеноном (**2156**, n = 1) и циклогептеноном (**215b**, n = 2) удалось осуществить с энантиоселективностью 91 - 99%:



Интересно, что в отличие от большинства реакций Михаэля, катализируемых комплексами металлов, катализ комплексами рутения протекает через образование промежуточного интермедиата, в котором реализуется η^1 координация 1,3-дикарбонильного соединения через атом углерода, что было подтверждено рентгеноструктурными исследованиями продукта стехиометрической реакции **274** [194]:



Тем не менее, в более поздних исследованиях те же авторы делают вывод о том, что реальное участие данного комплекса как интермедиата в катализе реакции Михаэля маловероятно. По их мнению, на основании DFT расчетов, более выгодным представляется реализация присоединения по Михаэлю через интермедиат **276**, в котором енолят образует хелатную ионную пару с аминогруппой. При этом центральный атом металла сохраняет достаточную активность для координации молекулы циклического енона [197]:



Авторы работы [198] использовали смешаннолигандные комплексы рутения с бис-фосфинитными лигандами и DPEN **282** для реализации тандемного процесса асимметрического присоединения по Михаэлю/гидрирования:



Mezzetti и сотр. использовали комплекс Ru(II) **283** с лигандом PNNP в реакции асимметрического присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к метилвинилкетону.



Интересно отметить, что первоначально в реакции катализатора с 1,3дикарбонильным соединением образуется комплекс **284**, в котором 1,3дикарбонильное соединение находится в неенолизованной форме [199, 200]:



Авторы предположили, что кислородсодержащие сорастворители, действуя как основание и «протонный челнок», способствуют депротонированию связанного с металлом β-кетоэфира и значительно увеличивают каталитическую активность комплекса и энантиоселективность реакции Михаэля [198].

Комплексы редкоземельных металлов

Комплекс лантана 285, генерируемый из (i-PrO)₃La и (S)-BINOL, использован в асимметрическом присоединении малонатов 123 к циклопентенону 215а и циклогексенону 2156 [201]:



Реакция проводилась при температуре -20 - -10°С и, в случае дибензилмалоната и дибензил-2-метилмалоната протекала с высокой энантиоселективностью (92 - 95%), приводя к продуктам (*S*)-конфигурации. Энантиоселективность снижалась до 75 - 78%, если использовались малонаты без объемистых заместителей. К сожалению, для реализации реакции требовались высокие соотношения катализатор/субстрат (10 мольн.%).

Предложенный авторами механизм каталитической реакции включает образование енолятного комплекса лантана **288**, который затем реагирует с еноном с образованием соответствующего аддукта Михаэля **290**. Ключевой комплекс **288** был получен авторами в индивидуальном виде последовательным действием на изопропилат лантана малоната и BINOL и показана его каталитическая активность в исследуемых реакциях.



В то же время, этот катализатор оказался менее эффективным в аналогичной реакции с нециклическими енонами. Например, в реакции бензил-2метилацетоацетата с метилвинилкетоном выход составил 86%, а энантиомерный избыток (S)-изомера всего 62%.

Дальнейшая модификация привела к созданию комплексов на основе лигандов, в которых фрагменты BINOL были связаны различными линкерами (например, **286**), что позволило достичь некоторого повышения каталитической активности соответствующих комплексов, а также энантиоселективности реакции (до 99%) 1,3-дикарбонильных соединений с енонами в их присутствии [202-206]. К сожалению, и в этом случае необходимо было использование 10 мольн.% катализатора.

Еще более эффективными катализаторами оказались гетеробиметаллические комплексы лантана и щелочных металлов, в частности (R)-LSB **291**, которые позволили осуществить реакцию с нециклическими енонами, в том числе метилвинилкетоном с высокими выходами (до 98%) и энантиоселективностью (до 93%) [207, 208].



Использование N,N'-диоксидных комплексов скандия позволило достичь высокой энантиоселективности в реакции β-кетоэфиров и малонатов с енонами [209, 210].

Так, использование каталитической системы Sc(OTf)₃ – **292** (5 мольн. %) в реакции диизопропилмалоната с широким рядом замещенных халконов при 35°C в среде этанола приводило к образованию (*R*)-изомеров продуктов с почти количественными выходами и с энантиомерными избытками до 99% [209]:



292

Катализ реакции *трет*-бутил-1-оксоиндан-2-карбоксилата **293** с метилвинилкетоном комплексом, полученным *in situ* из Sc(OTf)₃ и лиганда **67** (5 мольн. %, 20°C, CH₂Cl₂) позволил получить соответствующий аддукт Михаэля с энантиомерным избытком 80% [210]:



В переходном состоянии *трет*-бутильный заместитель в сложноэфирной группе располагается над плоскостью кетоэфира с его *Si*-стороны, чтобы минимизировать стерические взаимодействия с хинолиновым фрагментом. Это приводит к тому, что атака метилвинилкетоном происходит преимущественно с *Re*-стороны [210]:



Следует отметить, что метил-1-охо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2карбоксилат, бензил-2-оксоциклопентанкарбоксилат и 2-ацетил-1-инданон в реакции с метилвинилкетоном приводили к образованию рацемического продукта [211]. Этот факт подчеркивает важность структурных особенностей *трет*-бутил-1-оксоиндан-2-карбоксилата для достижения асимметрической индукции в соответствии с приведенным выше предполагаемым переходным состоянием. Тот же комплекс был использован как катализатор асимметрического присоединения *трет*-бутил-1-оксоиндан-2-карбоксилата **293** к акролеину **294**. Реакция проходила с умеренной энантиоселективностью [210, 211]:



Другие лиганды также были исследованы в Sc-катализируемом присоединении по Михаэлю. Так, Kobayashi предложил использовать комплекс скандия с тетрадентатным бис-пиридиновым лигандом **297** в качестве катализатора асимметрического присоединения β-кетоэфиров **223** к енонам **209** [212]:



Энантиоселективность реакции в оптимизированных условиях составляла 84-95%. Соотношение катализатор/субстрат могло быть снижено до 1 мольн.%, однако необходимым условием для достижения высокой энантиоселективности являлось проведение реакции в сильно разбавленных растворах (0.02 M).

Малонаты, в том числе 2-хлормалонат **301**, а также β-кетоэфиры присоединяются к 4-оксо-4-арилбутеноатам **299**, **302** с образованием продуктов αприсоединения по отношению к сложноэфирной группе со 100%-ной региоселективностью и весьма высокой (90 - 99%) энантиоселективностью в присутствии комплекса скандия с N,N'-диоксидным лигандом **292** [213]:



В предполагаемом октаэдрическом переходном состоянии N-оксидные группы и амидные группы хирального лиганда координируются через атомы кислорода со Sc(III) с образованием двух шестичленных хелатных колец. 4-Оксо-4-арилбутеноат координируется к Sc(III) в экваториальном положении. Находящийся в апикальном положении α -хлормалонат атакует предпочтительно *Si*-сторону 4-оксо-4-арилбутеноата, поскольку *Re*-сторона экранирована соседним бензильным заместителем. Таким образом, в результате реакции образуется преимущественно (*S*)-изомер:



1.3.2.3 Асимметрическое присоединение α-цианокетонов и αцианоэфиров к енонам

Имеющиеся на сегодняшний день данные по катализируемым комплексами металлов реакциям присоединения α-цианокетонов и αцианоэфиров к енонам немногочисленны.

В работе [214] сообщается об использовании комплексов иттрия, полученных *in situ* из изопропилата иттрия и лиганда **306**, в катализе асимметрической реакции циклических α-цианокетонов **304** и арилвинилкетонов **209** с выходами, близкими к количественным и энантиоселективностью до 98%.



R = Ph, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 3,4-Me₂C₆H₃, 3-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-нафтил, тиофен-2-ил,



Катионные комплексы палладия **309** были исследованы как катализаторы реакции нециклических цианоэфиров **307** и метилвинилкетона **224** [215]:





Энантиоселективность реакции не превышала 34%.

1.3.2.4 Асимметрическое присоединение фосфоноуксусного эфира к енонам

Асимметрическое сопряженное присоединение этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата **309** к циклопентенону и циклогексенону в присутствии комплекса ALB приводит к хиральным кетофосфонатам **310** с хорошими выходами и высокими энантиомерными избытками [216]:



В то же время, в присутствии комплексов редкоземельных элементов с BINOL реакция проходит как 1,2-присоединение и в итоге приводит к продуктам Хорнера-Эммонса.

1.3.2.5 Асимметрическое присоединение альдиминоэфиров к енонам

Альдиминоэфиры и кетиминоэфиры при взаимодействии с комплексами металлов образуют металлированные азометинилиды, что способствует широкому использованию этих производных в реакциях формального [3+2]циклоприсоединения. Тем не менее, в некоторых случаях происходит преимущественное образование продуктов Михаэля. Это обстоятельство было использовано авторами работы [217] в стереоселективном синтезе полизамещенных пирролинов **314** и **315**. Использование комплекса серебра, генерируемого *in situ* из AgOAc и лиганда Xing-Phos **313** как катализатора реакции альдиминоэфиров **171** с α,β-непредельными кетонами **232**, способствует преимущественному образованию хирального аддукта Михаэля **311** с весьма высокой диастерео- и энантиоселективностью. Пирролидин **312** (продукт [3+2]циклоприсоедине-ния) образуется в качестве минорного, и в большинстве случаев его содержание может быть сведено к минимуму. Циклизация альдиминокетоэфира **311** легко протекает при обработке реакционной смеси соляной кислотой и приводит к пирролину **314**. *Транс*-изомер **315** может быть получен эпимеризацией **314** в присутствии ДБУ.







313



1.3.2.6. Асимметрическое присоединение кумаринов к енонам

Комплексы железа являются весьма привлекательными катализаторами асимметрических процессов как толерантные к окружающей среде и нетоксичные соединения. Простые каталитические системы из солей железа(III) и азотсодержащих лигандов **319** и **320** были использованы в реакции 4гидроксикумарина **316** с еноном **317** [218]. (*R*)-Варфарин **318** был получен с высокими энантиомерными избытками, причем лучший выход при меньшем соотношении катализатор / субстрат был достигнут при использовании в качестве лиганда фосфиноильного производного DPEN **320**.



К сожалению, это, пожалуй, единственный пример относительно успешного использования комплексов железа в асимметрическом присоединении по Михаэлю. Попытки использования других азотсодержащих лигандов, осуществленные теми же авторами, привели к снижению выхода продукта и энантиоселективности реакции.

1.3.3 Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к β,γ-непредельным α-кетоэфирам

Асимметрическое присоединение диметилмалоната **227** к β,γнепредельным α-кетоэфирам **321** осуществлено в присутствии комплексов иттрия с N,N'-диоксидными лигандами [219]. Наиболее высокие энантиомерные избытки продуктов реакции **322** были достигнуты в присутствии каталитической системы Y(OTf)₃ - **323**:





Использование бис-N,N'-диоксидного комплекса меди, полученного *in situ* из Cu(OTf)₂ и лиганда **326**, позволило осуществить взаимодействие 5замещенных циклогексан-1,3-дионов **324** с β , γ -непредельными α кетоэфирами **321** как каскадный процесс асимметрического присоединения по Михаэлю / альдольной конденсации с образованием гексагидро-5*H*хромен-5-онов **325** [220].



R¹ = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-нафтил, тиофен-2-ил, PhCH=CH-, R² = Me, Et; R³ = H, Me



Аналогичная каскадная реакция с участием 4-гидроксикумаринов **327** проходит при катализе бис-оксазолиновым комплексом меди, полученным из лиганда (*S*)-*t*-Bu-BOX **330** [221]:



о -Bu (S)-t-Bu-BOX 330

Использование каталитических систем, полученных из Ni(acac)₂ и N,N'диоксидных лигандов типа **64** - **66**, позволило снизить соотношение катализатор / субстрат до 1:100. Наибольшая энантиоселективность реакции была достигнута при использовании лиганда **331**. (*S*)-Изомеры соединений **329** были получены с выходами близкими к количественным и энантиомерными избытками 87 - 90% [222].



Эта же каталитическая система Ni(acac)₂ - **331** была успешно использована в каскадной реакции 4-гидрокси-6-метил-2-пирона **332** с метил-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом **333**:



Приведенные выше примеры иллюстрируют высокий потенциал катализа комплексами металлов – хиральными кислотами Льюиса при создании конденсированных нерацемических гетероциклических систем в ходе каскадных процессов, инициируемых асимметрической реакцией Михаэля.

1.4 Асимметрическое присоединение карбонильных производных к другим акцепторам Михаэля

Введение в молекулы акцепторов Михаэля дополнительных фрагментов, способных к координации с центральным атомом металла, может способствовать более жесткой фиксации последних в каталитических интермедиатах. Этот прием был использован в ряде реакций, катализируемых комплексами металлов. В дальнейшем такая вспомогательная группа может быть удалена, что расширяет возможности использования реакции Михаэля в синтезе различных нерацемических производных.

Асимметрическое присоединение малонатов **123** к 2-(R²еноил)пиридин-N-оксидам **335** осуществлено в присутствии комплексов цинка с бис-оксазолиновым лигандом **60** [223]:





R¹ = Me, Et, Bn, *i*-Pr, *t*-Bu; R² = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 1-нафтил, фуран-2-ил, PhCH=CH-, Cy



Фосфиновые комплексы металлов относительно редко используются как катализаторы реакции Михаэля. Одним из таких примеров является асимметрическое присоединение β-кетоэфиров **338** к ацилтиазолидинтионам **337**, катализируемое комплексами никеля с бис-фосфиновым лигандом *p*-Tol-BINAP **341** [224]:



Последующая циклизация аддуктов Михаэля **339** в присутствии DBU приводит к нерацемическим 3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-онам **340**.

Реакция димедона **342** с ацилпиразолами **343** в присутствии комплекса никеля с (*R*,*R*)-DBFOX/Ph **62** реализуется как каскадный процесс с отщеплением пиразольного фрагмента, что приводит к тетрагидро-2*H*-хромен-2,5(3*H*)-дионам **344** с энантиомерными избытками 89 - 99% [225]:



R¹ = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, Cy, пропен-1-ил, фуран-2-ил, Ph, 4-BrC₆H₄, COOMe; R² = H, Br, I



Высокая СН-кислотность пиразолин-5-онов способствовала их успешному использованию в качестве доноров Михаэля в реакциях, катализируемых комплексами металлов.

Присоединение пиразолин-5-онов **345** к 4-оксо-4-арилбутеноатам **346** было осуществлено в присутствии N,N'-диоксидных комплексов иттрия и скандия [226]:



102

Присоединение гидроксикетона **208** к N-бензилмалеимиду **349** [227] и 1-(2-алкеноил)пирролам **351** [228] осуществлено в присутствии комплекса цинка. Примечательно, что в случае малеимидного субстрата для реакции требуется только 1 мольн.% **353** и 4 мольн.% Et₂Zn, что дает выход 1,4-аддукта 84% и более 99% *ее* при высокой диастереоселективности.

С производными пиррола соответствующие аддукты Михаэля **352** были выделены с выходом 77 - 97% с превосходными (до 95%) энантиомерными избытками и диастереомерное соотношение составляло от 69/31 до 95/5.



Подводя итог, следует отметить, что за последние два десятилетия были достигнуты большие успехи в асимметрическом присоединении по Михаэлю с участием карбонильных соединений. В качестве доноров Михаэля были использованы не только кетоны, 1,3-дикарбонильные производные, цианоэфиры и цианокетоны, кетиминоэфиры но и более сложные производные, такие как оксиндолы, пиразолин-5-оны, 4-гидроксикумарины. Круг акцепторов Михаэля, с которыми были достигнуты высокие энантиомерные избытки продуктов реакций, также достаточно широк. Неуклонно растет число металлокомплексных катализаторов на основе различных хиральных лигандов, среди которых безусловное лидерство принадлежит бис-оксазолинам, бисазометинам саленового типа, N-оксидам, лигандам на основе BINOL, вицинальным диаминам. Молекулярный дизайн металлокомплексных катализаторов позволил в большинстве случаев реализовать известные реакции присоединения по Михаэлю с высочайшей энантиоселективностью (свыше 90%). В некоторых случаях приемлемая скорость катализатор / субстрат, что дебыть достигнута при малых соотношениях катализатор / субстрат, что демонстрирует большой потенциал данных реакций для промышленного использования.

В то же время, несмотря на значительные успехи в данной области, остается много проблем, требующих решения.

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

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

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

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

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

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

2.1 Синтез хиральных азотсодержащих лигандов

Асимметрический катализ комплексами металлов с N-донорными лигандами в настоящее время стал мощным инструментом органического синтеза. Со времени открытия P. Нойори смешаннолигандных комплексов рутения как эффективных катализаторов асимметрического гидрирования [54], интерес к вицинальным диаминам как лигандам для энантиоселективного катализа постоянно возрастает. Они составляют серьезную конкуренцию преобладавшим до недавнего времени C_2 -симметричным бис-фосфиновым лигандам, поскольку обладают рядом преимуществ перед последними. В первую очередь это, как правило, большая синтетическая доступность хиральных вицинальных диаминов по сравнению с бис-фосфинами. Немаловажным фактором является также высокая оксидативная устойчивость азотсодержащих лигандов, что исключает необходимость работы в анаэробных условиях, а также упрощает процедуры приготовления металлокомплексных катализаторов *in situ*. Это обстоятельство является существенным с точки зрения возможной промышленной реализации каталитических процессов.

В настоящее время синтезировано большое число N-донорных лигандов, среди которых наиболее доступными являются хиральные вицинальные диамины.

На первом этапе наших исследований мы синтезировали ряд лигандов, как известных, так и ранее не описанных в литературе, на основе (1R,2R)циклогексан-1,2-диамина (L1 - L8), (1R,2R)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамина (L9 - L14), (2S,3S)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина (L15), (S)-пролина (L16, L17) и (1S,4S)-камфоры (L18).

Выбор объектов исследования был обусловлен ожидаемой конформационной жесткостью хелатных комплексов на основе этих аминов (в особенности, бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина), а также доступностью пролина и камфоры как природных соединений.

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



Разделение рацемических циклогексан-1,2-диамина (CHXN) и 1,2дифенилэтан-1,2-диамина (DPEN) в соответствии с известными процедурами [51, 52] позволило выделить индивидуальные энантиомеры этих соединений.

N,N'-Дибензилированные производные CHXN L1 - L7 были получены взаимодействием (R,R)-1 с рядом альдегидов 2а-ж с последующим восстановлением бис-азометинов За-ж борогидридом натрия в среде метанола [229-233]:



2,3: R' = Ph (**a**), 2-FC₆H₄ (**б**), 4-ClC₆H₄ (**в**), фуран-2-ил (**г**), тиофен-2-ил (**д**), тиофен-3-ил (**е**), 1-Ad (**ж**)

(1*R*,2*R*)-N,N'-Дифенилциклогексан-1,2-диамин **L8** синтезирован по реакции Бушвальда-Хартвига из (1*R*,2*R*)-СНХМ **1** и бромбензола **4** в присутствии комплекса палладия и *трет*-бутилата натрия [234]:

106



Взаимодействие DPEN с галогенпроизводными и альдегидами протекает неоднозначно. По этой причине нами предложен удобный способ получения N,N'-дизамещенных производных DPEN L9 - L14 путем взаимодействия последнего с ацетоном с последующим алкилированием 2,2-диметил-4,5дифенилимидазолидина 6 и гидролизом полученных таким образом имидазолидинов 7а-е [235, 236]:



Бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин синтезирован по реакции Дильса-Альдера из фумароилхлорида 9 и циклогекса-1,3-диена 8 с последующим взаимодействием аддукта 10 с азидом натрия и перегруппировкой Курциуса. Гидрированием полученного таким образом *транс*-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,3-диамина 13 в присутствии 10 % Pd/C был синтезирован рацемический диамин 14 [237]:



(2*S*,3*S*)-Бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин **18** выделен из рацемического продукта **15** через диастереомерную соль **17** с *L*-дибензоилвинной кислотой [237]:



(1*R*,2*R*)-N,N'-Дибензилбицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин L15 был получен нами взаимодействием диамина 18 с бензальдегидом 19 с последующим восстановлением бис-азометина 20 борогидридом натрия в метаноле [235]:


Диаминные лиганды L16, L17 на основе природной аминокислоты (S)пролина синтезированы путем конденсации N-Вос-пролина 21 с пирролидигидрохлорида или пиперидином присутствии N-(3ном В диэтиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDAC) 1-И гидроксибензотриазола (HOBT) с последующим снятием Вос-защиты в присутствии трифторуксусной кислоты и восстановлением полученных амидов **24а,б** алюмогидридом лития [238]:



Лиганд L18 был получен на основе (1*S*,4*S*)-камфоры 25 через стадии получения оксима 26 и нитримина 27, взаимодействием последнего с этилендиамином с последующим восстановлением образовавшегося бис-азометина 28 борогидридом натрия:

109



Таким образом, нами был синтезирован ряд хиральных N-донорных лигандов аминной природы, как ранее описанных (L1 - L9, L16 - L18), так и вновь полученных (L10 - L14), что позволило синтезировать ряд комплексов металлов и провести скрининг их каталитической активности в реакциях карбонильных производных с различными акцепторами Михаэля.

2.2 Синтез комплексов металлов

Синтез комплексов никеля(II) осуществлен путем взаимодействия безводного бромида никеля(II) или хлорида никеля(II) с хиральными диаминами L1 - L18.

Синтез комплексов **29** - **35** на основе лигандов **L1** - **L15** проводился при соотношении NiBr₂ / **L** 1 : 2.1 при кипячении в ацетонитриле [235, 236]:



Элементный анализ полученных соединений подтвердил их соответствие брутто-формуле [NiBr₂L₂]. В то же время, взаимодействие безводного бромида никеля(II) с лигандом L7, содержащим объемистые адамантильные фрагменты, приводит в тех же условиях к координации лишь одного диамина [236]:



Реакция безводного бромида никеля(II) с замещенными производными (1R,2R)-DPEN L9 - L14, а также (2S,3S)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина L15 протекает так же как и с лигандами L1 - L6 и приводит к образованию комплексов 37 - 43 состава [NiBr₂L₂] в соответствии с уравнениями [235, 236]:



Для комплексов **33** и **38** были получены данные PCA, свидетельствующие об их октаэдрической *транс*-конфигурации (см. рисунки 2.1 и 2.2). При этом заместители при атомах азота в обоих случаях занимают псевдоэкваториальные положения в хелатных циклах [235, 236].



Рисунок 2.1 – ОКТЕР-диаграмма бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(тиофен-2-илметил)циклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никеля **33** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: ССDС 1049448)



Рисунок 2.2 – ОКТЕР-диаграмма бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(4-метилбензил)-1,2дифенилэтан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никеля **38** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: ССDС 1841633)

Кристаллографические данные для комплексов **33** и **38** представлены в таблице 2.1.

	$[NiBr_2L5_2]$	$[NiBr_2 L10_2]$
	33	38
Брутто-формула	$C_{32}H_{44}Br_2N_4NiS_4$	$C_{60}H_{64}Br_2N_4Ni$
Молярная масса	831.44	1059.64
Температура, К	295(2)	295(2)
λ, Å	0.71073	0.71073
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная груп-	$P2_1$	$P2_1$
па		
<i>a</i> , Å	10.826(4)	12.4610(7)
b, Å	8.876(3)	14.8563(10)
<i>c</i> , Å	18.236(5)	14.6729(9)
α, град	90.00	90
<i>β</i> , град	94.91(2)	102.607(5)
у, град	90.00	90
<i>V</i> , Å ³	1745.9(10)	2650.8(3)
Ζ	2	2
$d_{\rm выч}, \Gamma/{\rm cm}^3$	1.582	1.328
Коэффициент абсорб-	3.113	1.915
ции		
F(000)	852	1100
Диапазон углов Ө для	11.43–12.61°	1.422-28.783 °
сбора данных, град		
Диапазон индексов	$-12 \le h \le 12, 0 \le k \le 10,$	$-16 \le h \le 16, -19 \le k \le$
h, k, l	$0 \le l \le 21$	19, $-19 \le l \le 19$
Количество отражений	3394	13423
Независимые отражения	2168 [<i>R</i> _{int} 0.0317]	2650 [<i>R</i> _{int} 0.0569]
Конечные <i>R</i> -индексы	$R_1 0.0486, wR_2 0.0805$	$R_1 0.0569, wR_2 0.0951$
$[I > 2\sigma(I)]$		
<i>R</i> -Индексы (все данные)	$R_1 \ 0.0931, wR_2 \ 0.0927$	$\overline{R_1 \ 0.2512}, wR_2 \ 0.1459$
Параметр Флэка	0.051(15)	0.00(2)

Таблица 2.1. Кристаллографические данные для комплексов 33 и 38

Из представленных в таблице 2.2 величин длин связей и валентных углов видно, что комплексы никеля(II) с лигандами двух типов, содержащими структурные фрагменты CHXN и DPEN, весьма близки по геометрии. Координационное окружение никеля имеет конфигурацию слегка искаженного октаэдра. Длины связей Ni-N и соответствующие валентные углы в обоих комплексах практически идентичны. Однако обращает на себя внимание существенное увеличение длин связей Ni-Br в комплексе **33** по сравнению с комплексом **38**. Это свидетельствует о том, что бромо-лиганд в комплексе **33** слабее связан с центральным атомом металла, что может оказывать влияние и на каталитические свойства комплекса.

Таблица 2	2.2.	Избранные	величины	длин	связей	И	валентных	углов	B
комплексах нике	еля(]	II) 33 и 38							

	Длина связи, А		Угол, град.		Угол, град.
	1	Для	соединения 33	I	I
Ni-Br ¹	2.642(2)	N ⁸ -Ni-N ²¹	176.0(4)	N ⁸ -Ni-Br ²	88.2(2)
Ni-Br ²	2.610(2)	N ⁸ -Ni-N ¹	84.6(3)	N ¹ -Ni-Br ²	90.5(2)
Ni-N ¹	2.122(7)	N ¹ -Ni-N ²¹	96.4(3)	N ²¹ -Ni-Br ²	87.9(2)
Ni-N ⁸	2.104(7)	N ⁸ -Ni-N ²⁸	98.2(3)	N ²⁸ -Ni-Br ²	89.0(2)
Ni-N ²¹	2.131(8)	N ²¹ -Ni-N ²⁸	80.7(3)	N ⁸ -Ni-Br ¹	90.3(2)
Ni-N ²⁸	2.149(7)	N ¹ -Ni-N ²⁸	177.1(4)	N ¹ -Ni-Br ¹	92.3(2)
				N ²¹ -Ni-Br ¹	93.5(2)
				N ²⁸ -Ni-Br ¹	88.3(2)
				Br ² -Ni-Br ¹	176.68(7)
	l	Для	соединения 38	I	I
Ni-Br ¹	2.584(2)	N ² -Ni-N ³	176.9(5)	N ² -Ni-Br ²	89.4(3)
Ni-Br ²	2.568(2)	N ² -Ni-N ¹	81.1(5)	N ³ -Ni-Br ²	88.4(3)
Ni-N ¹	2.150(11)	N ³ -Ni-N ¹	96.5(4)	N ¹ -Ni-Br ²	89.5(3)
Ni-N ²	2.093(11)	N ² -Ni-N ⁴	100.3(4)	N ⁴ -Ni-Br ²	88.9(3)

Ni-N ³	2.125(11)	N ³ -Ni-N ⁴	82.0(5)	N ² -Ni-Br ¹	91.7(3)
Ni-N ⁴	2.169(10)	N ¹ -Ni-N ⁴	177.8(4)	N ³ -Ni-Br ¹	90.5(3)
				N ¹ -Ni-Br ¹	91.4(3)
				N ⁴ -Ni-Br ¹	90.3(3)
				Br^2 -Ni- Br^1	178.67(12)

Взаимодействие галогенидов никеля с лигандами **L16** – **L18** приводит к образованию комплексных соединений, содержащих один диаминный лиганд в координационной сфере (по данным элементного анализа) [239].

Комплексы 44, 45 с лигандами L16 и L17 получены из хлорида никеля(II) при соотношении $NiCl_2 / L 1 : 1.14$ в соответствии со следующей схемой:



Комплекс 46 с лигандом L18 синтезирован в соответствии со следующей схемой:



Комплекс никеля(II) со спартеином [240, 241] был получен путем кипячения безводного хлорида никеля(II) со спартеином в среде этилацетата:



115

С целью изучения влияния природы металла на каталитические свойства соответствующих координационных соединений нами были синтезированы комплексы меди(II) и палладия(II) с лигандом L1.

Комплекс меди(II) 50 был получены по аналогии с известными методиками [242] из бромида меди(II):



Замещением нитрильных лигандов в **51** был синтезирован комплекс палладия(II) **52** в соответствии со следующей схемой [55]:



Комплексы кобальта(II), марганца(II) и железа (II) с хиральным диамином **L1** оказались неустойчивыми вследствие легко протекающих процессов их окисления на воздухе. По этой причине они синтезировались *in situ* в инертной атмосфере и непосредственно использовались в каталитических реакциях.

2.3 Доноры и акцепторы Михаэля: выбор объектов исследования

Возможность реализации асимметрического присоединения по Михаэлю при катализе комплексами металлов зависит от многих факторов, в том числе способности реагентов к координации с центральным атомом металла, геометрии образующегося комплекса (которая должна способствовать пространственному сближению реагента и субстрата и эффективной стереодифференциации в диастереомерных переходных состояниях). Возможный механизм реакции 1,3-дикарбонильных соединений с нитроалкенами в присутствии октаэдрического комплекса никеля(II) с (1*R*,2*R*)-N,N'дибензилциклогексан-1,2-диамином впервые был предложен Д. Эвансом (D. Evans, см. подпункт 1.3.1.3 настоящей работы) [138], однако опирался на общие представления о принципах «мягкой енолизации» карбонильных производных в координационной сфере металлов и не был подтвержден какимилибо экспериментальными или расчетными данными. Кроме того, достижение высокой степени стереодифференциации только лишь вследствие стерического эффекта псевдоэкваториально ориентированных бензильных заместителей в хелате, образованном хиральным вицинальным диамином, представлялось сомнительным.

На основании данных авторов [138] был проведен поиск геометрии переходных состояний для реакции присоединения по Михаэлю 1.3дикарбонильных соединений к нитроалкенам в присутствии диаминных комплексов никеля. В качестве модельных соединений были выбраны ацетилацетон в качестве донора Михаэля, ω-нитростирол в качестве акцептора Михаэля и (2S,3S)-N,N'-диметил-2,3-диаминобутан в качестве хирального лиганда для конструирования комплекса. Структуры исходных комплексов были первоначально оптимизированы при помощи молекулярной механики в силовом поле MMFF94s в программе Avogadro 1.1.1 [243]. Дальнейшая оптимизация геометрии и расчет энергии исходных комплексов, переходных состояний и коечных соединений проводилось при помощи программного пакета Gaussian g09a [244] на уровне теории DFT в базисе 6-311++(2d,2p) для атомов неметаллов и базисе ORP, включающем псевдопонтенциал, для атомов никеля с учетом сольватации толуолом в модели IEFPCM². Расчеты показали, что наиболее устойчивым состоянием для исходных комплексов является триплетное. При этом наблюдается устойчивое октаэдрическое координирование атомов никеля лигандами. Ацетилацетонатный лиганд и (2S,3S)-N,N'-диметил-2,3-диаминобутан занимают четыре координационных вакансии в экваториальных положениях, в то время как хлоро-лиганд и онитростирол находятся в апикальных положениях (рисунок 2.3).

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



Рисунок 2.3 – Оптимизированная структура исходного комплекса [NiCl(acac)(PhCH=CHNO₂)(Me₂NCH(Me)CH(Me)NMe₂)]

В синглетном состоянии наблюдается тенденция к исчезновению связи между атомом кислорода ω -нитростирола и атомом никеля и смещению молекулы ω -нитростирола по направления к аминогруппе (2*S*,3*S*)-N,N'-диметил-2,3-диаминобутана с образованием водородной связи и переходом атома никеля в пентакоординированное состояние.

Далее, исходя из оптимизированных структур комплексов субстратов, был проведен поиск переходных состояний. Были найдены два переходных состояния, соответствующих присоединению ацетилацетонатного лиганда к *Re-* и *Si*-стороне ω -нитростирола (см. рисунки 2.4 и 2.5 соответственно).



Рисунок 2.4 – Переходное состояние при нуклеофильной атаке ацетилацетонатным лигандом с *Re*-стороны ω-нитростирола

118



Рисунок 2.5 – Переходное состояние при нуклеофильной атаке ацетилацетонатным лигандом с *Si*-стороны ω-нитростирола

Затем были получены оптимизированные структуры продуктов реакции Михаэля (см. рисунки 2.6 и 2.7).



Рисунок 2.6 – Оптимизированная структура продукта реакции (нитронатного комплекса), образовавшегося в результате атаки с *Re*-стороны (*R*-конфигурация асимметрического центра)



Рисунок 2.7 – Оптимизированная структура продукта реакции (нитронатного комплекса), образовавшегося в результате атаки с *Si*-стороны (*S*-конфигурация асимметрического центра)

Полученные данные позволяют определить энергетический профиль реакции (см. рисунок 2.8), который показал, что подход реагентов с *Re* стороны выгоднее подхода с *Si* стороны на 9.8 кДж/моль, и соответствующий продукт реакции обладает меньшей энергией на 14.2 кДж/моль.



Рисунок 2.8 – Энергетический профиль реакции ацетилацетона с ω-нитростиролом

Аналогичные расчеты, проведенные для реакции ацетилацетона с коричным альдегидом (рисунки 2.9 – 2.13) показали, что энергия активации при нуклеофильной атаке ацетилацетонатным лигандом с *Re*-стороны коричного

120

альдегида (рисунок 2.10) составляет 99.9 кДж/моль, а при атаке с *Si*-стороны (рисунок 2.11) - 100.1 кДж/моль.



Рисунок 2.9 – Оптимизированная структура исходного комплекса [NiCl(acac)(*trans*-PhCH=CHCHO)(Me₂NCH(Me)CH(Me)NMe₂)]



Рисунок 2.10 – Переходное состояние при нуклеофильной атаке ацетилацетонатным лигандом с *Re*-стороны коричного альдегида



Рисунок 2.11 – Переходное состояние при нуклеофильной атаке ацетилацетонатным лигандом с *Si*-стороны коричного альдегида



Рисунок 2.12 – Оптимизированная структура продукта реакции, образовавшегося в результате атаки с *Re*-стороны (*R*-конфигурация асимметрического центра)



Рисунок 2.13 – Оптимизированная структура продукта реакции, образовавшегося в результате атаки с *Si*-стороны (*S*-конфигурация асимметрического центра)

Таким образом, для реакции ацетилацетона с коричным альдегидом энергия активации оказалась заметно выше по сравнению с реакцией ацетилацетона с ω -нитростиролом. При этом для коричного альдегида следует ожидать низкой энантиоселективности реакции в связи с очень незначительной разницей в энергиях переходных состояний при *Re-* и *Si*-атаках. Низкую степень стереодифференциации можно объяснить тем, что наличие у коричного альдегида только одного донорного атома, кислорода карбонильной группы, исключает возможность образования водородной связи с аминогруппой хирального лиганда. Для ω -нитростирола образование водородной связи при ориентации *Re*-стороной (рисунок 2.4) было подтверждено соответствующими расчетами. В случае ориентации *Si*-стороной (рисунок 2.5) образование водородной связи оказывается невозможным, поскольку псевдоаксиально расположенный водород аминогруппы пространственно удален от кислорода аминогруппы.

Можно сделать вывод, что необходимым условием достижения высокой энантиоселективности в реакции 1,3-дикарбонильных соединений с различными акцепторами Михаэля является наличие в последних двух донорных атомов, один из которых отвечает за образование координационной связи с центральным атомом металла, а второй – за образование водородной связи с аминогруппой хирального вицинального диамина.

С целью определения возможного круга реагентов и субстратов, при участии которых может быть реализована асимметрическая реакция Михаэля, катализируемая комплексами металлов с диаминами, нами проведено исследование взаимодействия различных доноров и акцепторов Михаэля в присутствии комплекса **29**. Выбор данного комплекса был обусловлен его высокой активностью в катализе реакции замещенных нитростиролов с 1,3дикарбонильными соединениями, отмеченной авторами работы [138] (см. подпункт 1.3.1.3). В качестве доноров Михаэля в каталитической реакции нами были изучены карбонильные соединения, легко образующие еноляты, со значениями pK_a в диапазоне 11 - 20 и содержащие гетероатом или функциональную группу, которая потенциально может служить вторым центром координации. Полученные результаты представлены в таблице 2.2. Таблица 2.2. Взаимодействие различных СН-кислот и электронодефицитных непредельных соединений в Ni(II)-катализируемой асимметрической реакции Михаэля^а.

№ п/п	Донор Михаэля	Акцептор Михаэля	Продукт реакции	Выход ^б , %	[α] _D ²⁰ (<i>c</i> 1.0, CHCl ₃)	<i>ee</i> ^в , %
1		PhNO ₂ 54	EtOOC COOEt Ph NO ₂ 55	87	+7.3	95 (S)
2		Ph CHO 56	-	0	-	-
3		Ph 57 O	-	0	-	-
4		Ph 58	-	0	-	-
5	- 	O ⊫⊂OMe Ph 59	-	0	-	-
6	Eto OEt 53	OO Ph 60	-	0	-	-
7		Ph ^{CN} 61	-	0	-	-
8		EtO EtO EtO 62		77	0	0
9	MeOOC 64		-	0	_	-
10		0 Et0 Et0 Et0 Et0 Et0 Et0 Et0 Et0 Et0 Et	-	0	-	-
11			-	0	-	-
12	0 5 67		-	0	-	-
13	H N 68	PhNO ₂ 54	H N N 69 Ph	51 ^r	0	0
14	S N 70		N N N NO ₂	98 ^r	0	0
15	N N N 72		$ \begin{array}{c} $	50 ^r	+47.6	НО ^д



Примечания: ^аУсловия реакции: донор Михаэля (1.10 ммоль); акцептор Михаэля (1.00 ммоль); катализатор **29** (0.02 ммоль, 2 мольн. %), толуол 1 мл, 25°С, 72 ч; ^бвыход после флэш-хроматографии; ^вопределен методом ВЭЖХ; ^гсоединения получены в виде смеси диастереомеров с *dr* 1.6 : 1 (для **69**), 9.2 : 1 (для **71**), 2.1 : 1 (для **73**), 1.3 : 1 (для **75**), 37 : 1 (для **77**), 6.69 : 2.88 : 1 (для **79**); ^е*с* 5.0, CH₂Cl₂.

Реакция диэтилмалоната 53 с нитропроизводными 54 и 62 приводит к соответствующим аддуктам Михаэля 55 и 63 (строки 1 и 8 таблицы 2.2), в то время как другие акцепторы Михаэля оказались неактивными в данных условиях (строки 2 - 7, 9, 10). Пассивность коричного альдегида 56 согласуется с полученными нами данными квантово-химических расчетов. Отсутствие реакционной способности у халкона 57 (E³ = -19.39), этилциннамата 58 (E = -24.52), циннамонитрила **61** (E = -24.60), диметилфумарата **64** (E = -17.79) и стирилсульфона 60 (E = -24.69) может объясняться их более низкой электрофильностью по сравнению с ω-нитростиролом 54 (-13.85) [245-247]. Взаимодействие диэтилмалоната с 2-нитроэтенилфосфонатом 62 (строка 8 таблицы 2.2) протекает с высоким выходом, но приводит к рацемическому продукту 63. Образование рацематов также наблюдалось в реакции 2-(1*H*-имидазол-2ил)-1-фенилэтан-1-она 68 и 2-(4-метилтиазол-2-ил)-1-фенилэтан-1-она 70 с ωнитростиролом (строки 13 и 14 таблицы 2). Эти результаты обусловлены протеканием некаталитической реакции Михаэля, что было доказано путем холостых опытов, в ходе которых реакция соединений 68 и 70 с ωнитростиролом завершалась в течение нескольких часов как в отсутствие ка-

³ Параметр электрофильности Майера

тализатора 29, так и «обычного» основания в среде толуола или хлороформа. Причиной, по всей видимости, является высокая основность имидазольного и тиазольного фрагментов, а в случае соединения 63 - очень высокая электрофильность 2-нитроэтенилфосфоната 62, обусловленной наличием двух электроноакцепторных групп при двойной связи. В то же время, 1-(фуран-2ил)пропан-2-он 66 и 1-(тиофен-2-ил)пропан-2-он 67 оказались неактивными в данных условиях (строки 11 и 12 таблицы 2.2). Напротив, реакция ωнитростирола с 2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-1-фенилэтан-1-оном 72 и 1-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пропан-2-оном 74 приводит к оптически активным продуктам (строки 15, 16) в виде смеси диастереомеров (dr для соединения 73 2.1 : 1, для соединения 75 1.3 : 1). К сожалению, определить энантиомерные избытки для этих соединений не удалось вследствие частичного наложения пиков энантиомеров на хроматограммах ВЭЖХ. Тем не менее, эти реакции представляют интерес как первый пример асимметрического присоединения α-гетерилзамещенных кетонов к нитроалкенам в условиях катализа комплексом никеля.

Кетоны, содержащие в α-положении фосфорильную (76) или сульфонильную (80) группы, также проявили активность в асимметрическом присоединении по Михаэлю, и соответствующие аддукты 77 и 81 были получены с высокими энантиомерными избытками. Аналогичная реакция с βкетосульфоксидом 78 приводит к образованию трех диастереомеров, разделить которые не удалось. В то же время, фосфоноуксусный эфир 82, обладающий меньшей СН-кислотностью (р K_a 19.3) по сравнению с βкетофосфонатом 76 (р K_a 13.5) [248], не вступал в реакцию Михаэля в условиях эксперимента.

Цианоуксусный эфир, несмотря на высокую СН-кислотность (р*K*_a 13.1 [249]), также не реагировал с ω-нитростиролом. Вероятной причиной этого является его неспособность образовывать хелат с никелем.

Таким образом, расчет геометрии и переходных состояний для асимметрической реакции Михаэля позволил предсказать абсолютную конфигурацию образующихся продуктов на примере взаимодействия 1,3дикарбонильных производных с нитроалкенами при катализе комплексом никеля. Предварительные экспериментальные исследования позволили опредилить круг доноров и акцепторов Михаэля, перспективных для дальнейшего изучения, а также сформулировать общие принципы возможности реализации асимметрического присоединения применительно к катализу октаэдрическими комплексами металлов с хиральными вицинальными диаминами.

1) Донор Михаэля, помимо карбонильной группы, должен содержать функциональную группу или гетероатом, способные к координации с соот-

ветствующим атомом металла с образованием устойчивого шестичленного хелата.

2) Акцептор Михаэля, обладая достаточной электрофильностью, должен содержать функциональную группу, способную к координации с атомом металла и одновременному образованию водородной связи с аминогруппой хирального диамина.

Исходя из этого в качестве объектов для дальнейших исследований были выбраны 1,3-дикарбонильные соединения, β-кетофосфонаты, βкетосульфоксиды и β-кетосульфоны как доноры Михаэля и нитроалкены как акцепторы Михаэля.

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

Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам имеет большое практическое значение, поскольку может рассматриваться в качестве ключевой стадии синтеза нерацемических 3замещенных γ-аминокислот и 4-замещенных пирролидин-2-онов. Среди этих производных были найдены соединения с высокой нейротропной активностью, многие из которых в настоящее время находят широкое применение в клинической практике. Практические аспекты синтеза нерацемических γаминокислот и пирролидин-2-онов на основе аддуктов Михаэля будут подробно обсуждаться в подразделе 2.7 настоящей работы. Здесь мы остановимся на вопросах, связанных с каталитическими свойствами комплексов металлов с хиральными вицинальными диаминами, а также оценкой реакционной способности 1,3-дикарбонильных соединений и нитроалкенов в условиях металлокомплексного катализа.

Несмотря на большие успехи, достигнутые в катализе этой реакции комплексами металлов (см. подпункт 1.3.1.3 настоящей работы), нерешенным остается ряд вопросов, а именно:

влияние природы центрального атома металла и лигандного окружения на каталитические свойства комплексов металлов;

влияние строения реагентов, в частности, стерических факторов, на их реакционную способность и энантиоселективность реакции; возможность вовлечения в реакцию стерически нагруженных реагентов и субстратов для получения новых производных с потенциальной биологической активностью.

На первом этапе мы провели исследование каталитической активности полученных комплексов в модельной реакции диэтилмалоната с ω -нитростиролом [236, 239]. Выбор реагентов для модельной реакции был обу-

словлен высокой электрофильностью ω-нитростирола, высокой СНкислотностью диэтилмалоната, а также большой практической значимостью продукта реакции в синтезе фармацевтических субстанций. Реакция проводилась при соотношении диэтилмалонат / ω-нитростирол 1.1 : 1. Поскольку при этом не удавалось достичь гомогенизации реакционной смеси, в качестве растворителя использовался толуол (как ненуклеофильный растворитель, не способный к координации с Ni(II), в котором хорошо растворяются реагенты и катализатор). Результаты исследований представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Асимметрическое присоединение диэтилмалоната к ωнитростиролу в присутствии комплексов Ni(II), Cu(II) и Pd(II)^a



N⁰	Катализатор	Сокатализатор	Конверсия, ^б	Выход, ^в	<i>ee</i> . ^г %
Π/Π	P	P	%	%	,
1	$[NiBr_2L1_2]$ (29)	-	>99	87	95 (<i>S</i>)
2	$[NiBr_2L2_2]$ (30)	-	>99	85	94 (<i>S</i>)
3	$[NiBr_2L3_2](31)$	-	>99	87	97 (S)
4	$[NiBr_2L4_2](32)$	-	>99	86	93 (S)
5	$[NiBr_2L5_2]$ (33)	-	>99	86	93 (S)
6	$[NiBr_2L6_2](34)$	-	>99	80	92 (<i>S</i>)
7	$[NiBr_2L7]$ (36)	-	50	32	10 (<i>S</i>)
8	$[NiBr_2L7]$ (36)	Et_3N^{μ}	>99	81	42 (S)
9	$[NiBr_2L8_2]$ (35)	-	>99	78	74 (S)
10	$[NiBr_2L9_2](37)$	-	>99	87	95 (<i>S</i>)
11	$[NiBr_2L10_2](38)$	-	>99	85	95 (<i>S</i>)
12	$[NiBr_2L11_2](39)$	-	>99	83	96 (<i>S</i>)
13	$[NiBr_2L12_2]$ (40)	-	>99	89	96 (<i>S</i>)
14	$[NiBr_2L13_2](41)$	-	>99	86	95 (<i>S</i>)
15	$[NiBr_2L14_2](42)$	-	>99	87	94 (<i>S</i>)
16	$[NiBr_2L15_2]$ (43)	-	>99	85	93 (<i>R</i>)
17	[NiCl ₂ L16] (44)	-	<5	0	-
18	[NiCl ₂ L16] (44)	Et_3N^{μ}	>99	90	65 (<i>S</i>)
19	[NiCl ₂ L17] (45)	-	<5	0	-
20	[NiCl ₂ L17] (45)	Et ₃ N ^A	>99	87	65 (<i>S</i>)
21	[NiBr ₂ L18] (46)	-	<5	0	-
22	[NiBr ₂ L18] (46)	Et ₃ N ^A	>99	88	30 (<i>S</i>)
23	$[CuL1_2]Br_2 (50)^e$	-	16.8	5	34 (S)

24	[PdC	$Cl_2L1](52)$		-		<	<5	0	-	
Прим	ечания:	аУсловия р	реакции:	ω-нитростиро	ол (1	1.10	ммоль),	диэтилмал	онат	(1.00)

примечания: Условия реакции. 60-нитростирол (1.10 ммоль), диэтилмалонат (1.00 ммоль), катализатор (0.02 ммоль, 2 мольн. %), толуол 1 мл, 25°С, 72 ч; ^бпо диэтилмалонату; определена методом ЯМР ¹Н; ^ввыход аддукта Михаэля после флэш-хроматографии; ^гэнантиомерный избыток определен методом ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak AD; ^дмольное соотношение комплекс / триэтиламин 1:1; ^ереакция проводилась при 75°С в течение 16 ч.

Как видно из данных, представленных в таблице 2.3, большинство изученных комплексов никеля(II) проявило высокую активность в модельной реакции. Исключение составляли комплексы с лигандом L7, содержащим объемистые 1-адамантилметильные заместители, а также комплексы с лигандами на основе (S)-пролина (L16, L17) и (1S,4S)-камфоры L18 (таблица 2.3, строки 7, 17, 19, 21). Низкая активность этих комплексов, содержащих в координационной сфере один диаминный лиганд, косвенно подтверждает предположение о роли второго диамина как основания, способствующего енолизации 1,3-дикарбонильного соединения. Повысить активность этих комплексов удалось путем добавления сокатализатора – триэтиламина (строки 8, 18, 20, 22). Однако и в этом случае реакция протекала с низкой или умеренной энантиоселективностью.

Комплексы никеля(II) **29** - **34** и **37** - **42**, содержащие в координационной сфере N,N'-дибензилированные производные (1*R*,2*R*)-CHXN и (1*R*,2*R*)-DPEN, приводили к образованию (*S*)-продукта с высокими выходами (80 - 89 %) и энантиомерными избытками (92 - 97% *ee*). Наличие заместителей в бензильном фрагменте лиганда не оказывало существенного влияния на скорость и энантиоселективность реакции. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании комплекса **31** с лигандом **L3**, содержащим *n*-хлорбензильные заместители при атомах азота (таблица 2.3, строка 3). Некоторое снижение энантиоселективности реакции наблюдалось при использовании комплексов **32** - **34** с фуран-2-ил- и тиофенилсодержащими лигандами (строки 4 - 6).

В отличие от комплексов никеля(II), комплекс меди(II) **51** оказался малоактивен в катализе реакции диэтилмалоната с ω -нитростиролом (строка 23). Продукт (*S*)-**55** был выделен с очень низким выходом лишь при проведении реакции при 75°С. Комплекс палладия(II) **52** не проявил каталитической активности в условиях эксперимента (строка 24).

Было показано, что соотношение катализатор / субстрат в случае комплекса **29** может быть снижено без существенной потери энантиоселективности реакции (см. таблицу 2.4). Так, при 2 мольн.% катализатора **29** реакция завершается за 4 ч, а энантиомерный избыток (*S*)-изомера составляет 95%; при 0.2 мольн.% катализатора реакция завершается за 22 ч, а энантиомерный избыток (*S*)-изомера составляет 90%.

Таблица 2.4. Влияние соотношения катализатор / субстрат на энантиоселективность асимметрического присоединения диэтилмалоната к ωнитростиролу в присутствии комплекса **29**^а.

Соотношение 29/диэтилмалонат (мольн.%)	Температура, °С	Время, ч	Конверсия ^б , %	ее ^в , %
1 / 50 (2)	25	4	94	95
1 / 500 (0.2)	25	22	94	90
1 / 5000 (0.02)	25	192	48	82
1 / 5000 (0.02)	50	26	49	82
1 / 50000 (0.002)	50	45	24	3

Примечания: ^аУсловия реакции: ω-нитростирол (1.10 ммоль), диэтилмалонат (1.00 ммоль), толуол 1 мл; ^бпо диэтилмалонату; определена методом ЯМР ¹Н; ^вопределен методом ВЭЖХ (Chiralpak AD).

С точки зрения возможности промышленной реализации асимметрической реакции Михаэля существенное значение имеет возможность приготовления катализаторов *in situ* из доступных солей металлов и хиральных вицинальных диаминов, что исключает необходимость дополнительных технологических стадий синтеза и выделения комплексов.

Принимая во внимание, что нитроэфир 55 может рассматриваться как синтетический предшественник нейротропных препаратов фенибут и фенотропил, нами была изучена возможность проведения реакции ωнитростирола с диэтилмалонатом в присутствии катализаторов на основе никеля(II), кобальта(II), марганца(II) и железа(II), приготовленных in situ [250]. Использовались 0.1М растворы катализаторов в метаноле, полученные *in situ* из соответствующих солей переходных металлов и лигандов. Полученные растворы дозировались в реакционную смесь в определенном объеме, что позволяло создать требуемую концентрацию металлокомплекса в реакционной смеси. Результаты представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Асимметрическое присоединение диэтилмалоната к ωнитростиролу в присутствии комплексов, полученных *in situ*^a

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

Примечания: ^аУсловия реакции: ω-нитростирол (2.5 ммоль), диэтилмалонат (3.0 ммоль), катализатор 5×10⁻³ ммоль, 0.2 мольн.% (50 мкл раствора в метаноле с концентрацией 0.1 моль/л в пересчете на ионы металла), толуол 1.6 мл, 25°С; ^бпо ω-нитростиролу; ^впосле выделения флэш-хроматографией; ^гопределен методом ВЭЖХ (Chiralpak AD).

Наибольшую активность в исследуемой реакции проявили каталитические системы на основе никеля(II) (таблица 2.5, строки 2 и 4). Соотношение металл / лиганд оказывает существенное влияние на каталитические свойства. Катализаторы на основе хлорида и бромида никеля(II) с соотношением металл / лиганд 1 : 1, оказались намного менее активными, чем аналогичные системы с соотношением металл / лиганд 1 : 2 (сравн. строки 1 и 2, 3 и 4). Энантиоселективность реакции практически одинаковая при использовании катализаторов на основе безводного бромида никеля(II) и гексагидрата хлорида никеля(II). Это обстоятельство дает возможность использовать более доступный и дешевый гексагидрат для получения каталитических систем.

Каталитическая система на основе хлорида марганца(II) и лиганда L1 также оказалась достаточно активной в реакции ω -нитростирола и диэтилмалоната. Однако энантиоселективность реакции в этом случае была невысока (строка 9).

Значительно менее активными оказались катализаторы на основе кобальта и железа, причем в последнем случае наблюдалось образование рацемического продукта (строка 10). Интересно отметить, что активность комплексов кобальта, полученных *in situ*, также определяется соотношением металл / лиганд (строки 5, 6 и 7). Наилучшие результаты достигаются при соотношении 1 : 2, что может указывать на общность принципов катализа комплексами кобальта и никеля.

132

Поскольку наиболее высокую активность и энантиоселективность проявили координационные соединения Ni(II), дальнейшие наши исследования были сосредоточены именно на них.

Использование менее электрофильных нитроалкенов с алкильными заместителями при двойной связи привело к резкому снижению скорости реакции. В этом случае потребовалась дополнительная оптимизация условий для достижения приемлемых выходов без существенного снижения энантиоселективности. В качестве модельной в этом случае была выбрана реакция диэтилмалоната с 1-нитропентеном-1, которая представляет большой практический интерес, поскольку приводит к синтетическому предшественнику антиконвульсанта бриварацетам (Briviact®) [236]. Результаты представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6. Асимметрическое присоединение диэтилмалоната к 1нитропентену-1 в присутствии комплексов Ni(II)^a



	(31)						
6	[NiBr ₂ L4 ₂] (32)	-	50	12	>99	85	81
7	[NiBr ₂ L5 ₂] (33)	-	50	12	>99	83	84
8	[NiBr ₂ L7] (36)	CCl ₄	50	72	50	32	10
9	[NiBr₂ L7] ^д (36)	CCl ₄	50	72	>99	81	42
10	[NiBr ₂ L9] (37)	_	25	72	16	HO ^e	HO ^e
11	[NiBr ₂ L9] (37)	_	50	12	76	62	86
12	[NiBr ₂ L9] (37)	CCl ₄	50	72	33	24	91
13	[NiBr ₂ L10] (38)	CCl ₄	50	72	40	29	91
14	[NiBr ₂ L11] (39)	CCl ₄	50	72	50	41	89
15	[NiBr ₂ L12] (40)	CCl ₄	50	72	43	32	87
16	[NiBr ₂ L13] (41)	CCl ₄	50	72	50	40	90
17	[NiBr ₂ L14] (42)	CCl ₄	50	72	50	39	86
18	[NiBr ₂ L15] (43)	_	50	12	>99	81	82
19	[NiBr ₂ L15] (43)	EtOAc	50	12	>99	83	83
20	[NiBr ₂ L15] (43)	толуол	50	12	>99	83	85
21	[NiBr ₂ L15] (43)	CCl ₄	50	12	>99	82	87

Примечания: ^аУсловия реакции: 1-нитропентен-1 (1.10 ммоль), диэтилмалонат (1.00 ммоль), катализатор (0.02 ммоль, 2 мольн.%); ^бопределен методом ЯМР ¹Н; ^ввыход аддукта Михаэля после флэш-хроматографии; ^гэнантиомерный избыток определен методом ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak OD; ^дв присутствии 0.02 ммоль Et₃N как сокатализатора; ^ене определен.

Скорость реакции при комнатной температуре мала (таблица 2.6, строка 1). Проведение реакции без растворителя в избытке диэтилмалоната при 50°С приводило к увеличению скорости реакции, однако энантиоселективность при этом несколько снижалась (строка 2). В целом энантиоселективность реакции Михаэля с участием 1-нитропентена-1 была ниже, чем с ω - нитростиролом, что можно объяснить конформационной подвижностью пропильного заместителя, что приводит к уменьшению разницы в энергиях переходных состояний в соответствии с рассмотренной выше стереохимической моделью для катализа комплексами никеля(II) (см. подраздел 2.3 настоящей работы). Проведение реакции в растворителях способствует повышению энантиоселективности (ср. строки 2 и 3), причем в четыреххлористом углероде достигаются наилучшие результаты (ср. строки 19, 20, 21). Однако в этом случае для достижения полной конверсии 1-нитропентена-1 требуется более длительное время.

Лигандное окружение в комплексах никеля(II) и число диаминных лигандов в координационной сфере также оказывают определенное влияние на скорость и энантиоселективность реакции. Наибольшая энантиоселективность реакции диэтилмалоната с 1-нитропентеном-1 была достигнута при использовании катализаторов **37**, **38** и **41** с лигандами – производными DPEN. Однако скорость реакции в этом случае ниже, чем при использовании комплексов на основе CHXN (ср., например, строки 3 и 16). Комплекс **36** с адамантилсодержащим лигандом наименее активен в катализе реакции. При этом энантиомерный избыток (*R*)-изомера **57** составляет всего 10 % (строка 8). Использование сокатализатора – триэтиламина приводит к увеличению выхода продукта, однако в этом случае энантиоселективность реакции также невысока (строка 9).

Вовлечение в асимметрическую реакцию Михаэля производных адамантана сопряжено с известными трудностями, поскольку наличие объемистых заместителей затрудняет координацию реагентов к металлукомплексообразователю и, как правило, приводит к резкому снижению их реакционной способности. В то же время, нерацемические производные адамантана, в том числе адамантилсодержащие нитроэфиры и нитрокетоны, представляют значительный интерес как полупродукты в синтезе биологически активных соединений. Введение адамантильного фрагмента в молекулы физиологически активных соединений во многих случаях приводит к увеличению их биодоступности. Как фармакофорный фрагмент адамантан входит в структуру многих фармацевтических субстанций и лекарственных кандидатов [251-256]. Поэтому в нашей работе мы уделили особое внимание исследованию возможности вовлечения в данную реакцию адамантилсодержащих доноров и акцепторов Михаэля. С этой целью нами был синтезирован 1-(1-88 адамантил)-2-нитроэтен по реакции Анри между адамантан-1карбальдегидом **86** и нитрометаном **87** [257]:



Примечательно, что реакция в среде уксусной кислоты приводит непосредственно к нитроалкену **88**, а не к нитроспирту, как это обычно происходит в случае алифатических альдегидов [258, 259]. Дегидратация нитроспирта по механизму E1 в мягких условиях может быть объяснена уменьшением отталкивающих ван-дер-ваальсовских взаимодействий, когда гибридизация C-2 меняется с sp³ на sp² [260]⁴.

Ранее было показано, что присоединение по Михаэлю диметилмалоната к стерически нагруженному 3,3-диметил-1-нитробутену-1, катализируемое комплексами рутения, приводит к снижению скорости реакции и крайне низким выходам аддукта (<10%) [136]. Таким образом, можно было ожидать, что нитроалкен **88** с объемистым адамантильным заместителем при кратной связи будет малоактивен как акцептор Михаэля. Использование катализа комплексами Ni(II) позволило достичь хороших выходов, однако потребовался тщательный подбор условий реакции Михаэля.

Оптимизация условий асимметрического присоединению по Михаэлю малоната **53** к нитроалкену **88** была проведена в присутствии комплекса **29** в различных условиях (таблица 2.7) [257].

⁴ Известно, что при наличии объемистых заместителей в α-положении наблюдается ускорение реакций, проходящих через образование иона карбения. Этот стерический эффект увеличения скорости был продемонстрирован на примере сольволиза *п*нитробензоатов [261, 262]. Синтез 1-(1-адамантил)-2-нитроэтена, по-видимому, представляет собой первый пример реакции, когда стерический эффект заместителя обуславливает дегидратацию нитроспиртов в мягких условиях.

Таблица 2.7. Оптимизация условий асимметрического присоединения диэтилмалоната к 1-(1-адамантил)-2-нитроэтену^а.



Примечания: ^аУсловия реакции: 1-(1-адамантил)-2-нитроэтен (1.00 ммоль), диэтилмалонат (1.10 ммоль), катализатор **29**; ^бпо 1-(1-адамантил)-2-нитроэтену; определена методом ЯМР ¹Н; ^вопределен методом ВЭЖХ с колонкой Chiralpak OD; ^гсоотношение диэтилмалонат / 1-(1-адамантил)-2-нитроэтен 5:1.

Показано, что скорость реакции при комнатной температуре вне зависимости от растворителя является крайне низкой. Лучшие результаты достигаются в присутствии 5 мольн.% катализатора (см. таблицу 2.7, строка 10) при использовании избытка диэтилмалоната и при добавлении катализатора небольшими порциями в течение 72 ч при 50°С. Увеличение температуры приводит к незначительному снижению энантиомерного избытка, однако удается достичь максимальной конверсии (см. таблицу 2.7, строка 10). Скрининг комплексов 29 - 34, 37 и 43 в реакции диэтилмалоната с 1-(1адамантил)-2-нитроэтеном в оптимизированных условиях показал, что лучшие результаты достигаются при использовании комплексов 29 - 34 с лигандами L1 - L6 на основе CHXN [257]. При этом характер заместителей при атоме азота оказывает незначительное влияние на выход продукта и энантиоселективность реакции (таблица 2.8, строки 1 - 6). Некоторое снижение энантиоселективности наблюдается при использовании комплексов 33 и 34 с тиенилсодержащими лигандами L5 и L6. Небольшое уменьшение скорости реакции происходило при использовании в качестве катализаторов комплексов 37 и 43 с лигандами на основе DPEN L9 и бицикло[2.2.2]октан-2,3диамина L15 (таблица 2.8, строки 7-8). Следует отметить, что энантиоселективность реакции существенно снижалась в присутствии комплекса 43 (таблица 7, строка 8).

Таблица 2.8. Асимметрическое присоединение диэтилмалоната к 1-(1адамантил)-2-нитроэтену в присутствии комплексов **29-34,37,43**^а.



N₂	Катализатор	Конверсия ^б , %	Выход ^в , %	ee^{Γ} , %
п/п				
1	$[NiBr_2L1_2]$ (29)	>99	87	92
2	$[NiBr_2L2_2]$ (30)	>99	85	92
3	$[NiBr_2L3_2]$ (31)	>99	85	92
4	$[NiBr_2L4_2]$ (32)	97	83	90
5	$[NiBr_2L5_2]$ (33)	96	82	87
6	$[NiBr_2L6_2]$ (34)	97	81	86
7	$[NiBr_2L9_2]$ (37)	73	65	90
8	$[NiBr_2L15_2]$ (43)	69	59	79

Примечания: ^аУсловия реакции: 1-(1-адамантил)-2-нитроэтен (1.00 ммоль), диэтилмалонат (5.00 ммоль), катализатор (0.05 ммоль, 5 мольн.%), 50°С, 72 ч; ^бпо 1-(1-адамантил)-2нитроэтену; определена методом ЯМР ¹Н; ^ввыход после флэш-хроматографии; ^гопределен методом ВЭЖХ с колонкой Chiralpak OD.

Данные по асимметрическому присоединению малонатов, βкетоэфиров и 1.3-дикетонов к нитроалкенам обобщены в таблице 2.9. **Таблица 2.9**. Асимметрическое присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к нитроалкенам^а



№ п/ п	Соединение	R^1	R ²	R ³	Время, ч	Конверсия, ⁶ %	dr^{6}	ее, ^в %	Выход ^г , %	$dr^{6,d}$	<i>ее</i> , ^{в,д} %
1	55	EtO	EtO	Ph	4	>99	-	95	87	-	95
2	106	EtO	EtO	$4-MeC_6H_4$	7	>99	-	95	80	-	95
3	107	MeO	MeO	$4-ClC_6H_4$	8	>99	-	95	81 ^e	-	95
4	108	EtO	EtO	$4-ClC_6H_4$	8	>99	-	95	80	-	95
5	109	MeO	MeO	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₄	36	95	-	95	76	-	95
6	110	EtO	EtO	3-(<i>cyclo</i> -C ₅ H ₉ O)- 4-MeOC ₆ H ₄	48	>99	-	96	90	-	>99
7	111	EtO	EtO	Mе ^ж	48	>99	-	80	96 ³	-	80
8	85	EtO	EtO	<i>n</i> −Pr [™]	72	>99	-	87	87 ³	-	87
9	112	EtO	EtO	<i>i</i> -Bu [*]	48	>99	-	90	82 ³	-	90
10	89	EtO	EtO	1-Ad ^и			-	92	87	-	92
11	113	Me	EtO	Ph	24	93	1/1	93	35 ^к	1/- (2R,3S)	>99
12	114	Me	EtO	$4-ClC_6H_4$	24	90	1/1	93	29 ^к	24/1	>99
13	115	Me	EtO	$4-MeOC_6H_4$	24	90	1/1	93	41 ^к	13/1	>99
14	116	Me	EtO	$4-O_2NC_6H_4$	24	90	1/1	93	35 ^к	1/-	>99
15	117	1-Ad	EtO	Ph	24	>99	1.5/1	94		1/-	>99
16	118	1-Ad	Me	Ph	24	94	26/1		31 ^л	1/-	>99
17	119	1-Ad	Me	$4-FC_6H_4$	24	85	1/-	НО ^м	15 ^л	1/-	HO ^M
18	120	1-Ad	Me	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₄	24	70	1/-	HO ^M	16 ^л	1/-	HO ^M

19	121	1-Ad	Ph	Ph	48	85	1/1.3	HO^{M}		-/1	HO^{M}
20	122	1-Ad	CF ₃	Ph	48	0	-	-	0	-	-
20	123	1-Ad	1-Ad	Ph	48	0	-	-	0	-	-

Примечания: ^аУсловия реакции: нитроалкен (1.10 ммоль); 1,3-дикарбонильное соединение (1.00 ммоль); катализатор **29** (0.02 ммоль, 2 мольн.%), толуол 1 мл, 25°C; ^бопределен методом ЯМР ¹H; ^вэнантиомерный избыток определен методом ВЭЖХ с использованием колонки Chiralcel AD или OD; условия анализа и времена выхода энантиомеров приведены в экспериментальной части; ^гвыход аддукта Михаэля после флэш-хроматографии (если не указано иное); ^{*n*}dr и ее после очистки продукта реакции; ^евыход после перекристаллизации из толуола; ^жусловия реакции: нитроалкен (0.733 моль), диэтилмалонат (1.686 моль), катализатор **29** (7.5 ммоль), без растворителя, 50 °C; ^звыход после дистилляции в вакууме; ^иусловия реакции: нитроалкен (32.0 ммоль), диэтилмалонат (162 ммоль), катализатор **29** (7.5 ммоль), без растворителя, 50 °C; ^квыход после перекристаллизации из смеси толуол/петролейный эфир 2:1; ^лвыход после перекристаллизации из этанола; ^мее не определены.

Реакция диэтилмалоната с замещенными нитростиролами приводит к соответствующим продуктам (*R*)-конфигурации с высокими энантиомерными избытками (таблица 2.9, строки 1 - 6). Снижение электрофильности нитроалкенов приводит к закономерному уменьшению скорости реакции. Для достижения приемлемой скорости реакции с 1-нитропентеном-1 [263] и 4-метил-1-нитропентеном-1 [263, 264] потребовалось проведение реакции при повышенной температуре (50°С) без растворителя. При этом энантиоселективность реакции присоединения диэтилмалоната к замещенным нитростиролам выше, чем к нитропроизводным с алкильными заместителями при двойной связи. В то же время, увеличение длины и разветвленности реакции.

Взаимодействие β -кетоэфиров и несимметричных 1,3-дикетонов с нитроалкенами приводит к смеси диастереомеров **113-117а** и **б**. Однако перекристаллизацией соответствующих аддуктов Михаэля удалось выделить индивидуальные диастереомеры **113-117а**. Следует отметить, что низкая диастереоселективность ранее наблюдалась в асимметрическом присоединении различных доноров Михаэля к нитроалкенам как в условиях катализа комплексами металлов [138], так и в присутствии органокатализаторов [265-268]. Это объяснялось авторами как результат эпимеризации соответствующих аддуктов Михаэля вследствие существования кето-енольной таутомерии. Однако оставалось неясным, является ли образование двух диастереомеров результатом самой реакции или последующей частичной эпимеризации одного из образовавшихся диастереомеров в растворе. Чтобы проверить это, мы провели эксперимент, цель которого заключалась в определении *dr* в зависимости от глубины протекания реакции ацетоуксусного эфира с ω нитростиролом (рисунок 2.14). Для этого навески ацетоуксусного эфира и ω - нитростирола растворяли в хлороформе-*d*, к полученному раствору добавляли циклогексан в качестве внутреннего стандарта и раствор помещали в ампулу для ЯМР. После снятия контрольного спектра, в ампулу добавляли 0.1М раствор катализатора в хлороформе-*d*, и ход реакции контролировали методом ЯМР ¹Н. Конверсия по ацетоуксусному эфиру определялась по уменьшению интегральной интенсивности сигнала метильной группы при 2.23 м.д. Соотношение диастереомеров определялось по интегральным интенсивностям сигналов метильных групп **113a** (2.28 м.д.) и **113б** (2.04 м.д.) (рисунок 2.15).



Рисунок 2.14 – Зависимость конверсии (по ацетоуксусному эфиру) и диастереомерного состава продуктов реакции 113а,б от времени



Б)

A)







Фрагменты спектров ЯМР ¹Н реакционной смеси (0.95 - 4.00 м.д.) до добавления катализатора (**A**), через 50 мин (**Б**) и 5.5 ч (**B**) после добавления катализатора **29**.

Для того, чтобы сопоставить полученные данные со скоростью эпимеризации диастереомера **113а** в том же растворителе, готовился раствор **113а** в хлороформе-*d*, и образование второго диастереомера **113б** контролировалось методом ЯМР ¹Н.

Проведенные нами исследования зависимости содержания диастереомеров и конверсии от времени для реакции ацетоуксусного эфира с онитростиролом показывают, что соотношение диастереомеров **113a** и **1136** остается примерно одинаковым как в начале реакции, так и при большой глубине протекания реакции (рисунок 2.14). В то же время, контрольный эксперимент с индивидуальным диастереомером **113a** показал, что в течение времени эксперимента (8.5 ч) образования эпимера **1136** в заметных количествах не происходит. Можно сделать вывод, что образование диастереомеров связано с тем, что реакция 1,3-дикарбонильных соединений с нитроалкенами *не является диастереоселективной*, а не обусловлено последующей эпимеризацией продуктов реакции.

B)

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



Схема 2.1 – Возможные переходные состояния в реакции 1,3-дикарбонильных соединений с нитроалкенами

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

Асимметрическое присоединение этиладамантоилацетоацетата **92** и адамантилсодержащих 1,3-дикетонов **93** [269], **94** протекает с удовлетворительными скоростями. Исключение составляют малонуклеофильный (1адамантил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион **95** и стерически нагруженный ди(1адамантил)пропан-1,3-дион **96**. Из полученных аддуктов **117** - **120** перекристаллизацией из этанола удалось выделить индивидуальные диастереомеры, которые в ряде случаев представляли собой и энантиомерно чистые соединения. Таким образом, Ni(II)-катализируемое асимметрическое присоединение адамантилсодержащих β-кетоэфиров и 1,3-дикетонов к нитроалкенам представляет собой удобный путь к ранее мало изученным хиральным производным адамантана, для которых биологическая активность может сильно зависеть от абсолютной конфигурации.

2.5 Асимметрическое присоединение β-кетосульфонов и β-кетосульфоксидов к нитроалкенам

Сульфоны широко используются в органическом синтезе, в частности, в различных реакциях образования С-С и С=С-связей [270-273]. Использование сульфонов в реакциях Джулиа-Косински [270] и Рамберга-Бэклунда [271] сделало этот класс соединений часто используемыми реагентами в тонком органическом синтезе и, в частности, в синтезе природных соединений. Помимо использования сульфонильной группы в качестве вспомогательной, она также присутствует в некоторых хиральных биоактивных молекулах, таких как ремикирен **124** (ингибитор ренина, перспективный для лечения гипертонии) [274, 275], элетриптан **125** (Relpax[®], селективный агонист серотониновых рецепторов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}, используемый для купирования приступов мигрени) [276], апремиласт **126** (Otezla®, ингибитор PDE4 для лечения некоторых видов псориаза и псориатического артрита) [277]. По этой причине разработка новых методов получения сульфоксидов и сульфонов с хиральными заместителями при атоме серы продолжает оставаться актуальной задачей.



Современные методы синтеза функционализированных сульфонов со стереоцентрами в боковой цепи по реакции Михаэля основаны, главным образом,
на использовании винилсульфонов в качестве акцепторов Михаэля и альдегидов [278-283], кетонов [284], α-цианоэфиров [285, 286], β-кетоэфиров [286], β-кетокислот [287], тиомалонатов [288], нитроалканов [289], оксиндолов [290] и тиолов [291] в качестве доноров Михаэля.

Есть только несколько примеров использования сульфонов в качестве доноров Михаэля в асимметрических реакциях присоединения. Так, кетонитросульфоны были получены с хорошими энантиомерными избытками в результате асимметрического присоединения α-нитросульфонов к енонам в присутствии органокатализаторов [292]. Асимметрическое присоединение βкетосульфонов к нитроалкенам осуществлялось с использованием различных органокатализаторов [293]. Реакция β-кетосульфонов с нитроалкенами в присутствии органокатализаторов протекала с высокой энантиоселективностью, но приводила к смеси диастереомеров.

Каталитическая активация β-кетосульфонов комплексами металлов хиральными кислотами Льюиса может рассматриваться как альтернативный способ реализации асимметрической реакции Михаэля с их участием.

С учетом высокой СН-кислотности кетосульфоксидов и кетосульфонов (pK_a 9,8 - 10,5 [273]) образование циклических енолятов Ni с их участием за счет координации через атом кислорода сульфинильной или сульфонильной групп представлялось весьма вероятным⁵. Это позволило рассматривать β-кетосульфоксиды и β-кетосульфоны как перспективные кандидаты в Ni(II)-катализируемой реакции с нитроалкенами.

β-Кетосульфоны синтезировались в две стадии из α-бромкетонов и тиофенолята натрия с последующим окислением 2-фенилтиоэтан-1-онов *м*-хлорнадбензойной кислотой [295]:



⁵ Широко известны сульфоксидные комплексы металлов с О-координацией соответствующих лигандов [294]. В то же время, донорные свойства сульфонов как лигандов выражены в меньшей степени, чем у сульфоксидов.

β-Кетосульфоксиды **8а-d** были получены взаимодействием диметилсульфоксида со сложными эфирами **6а-d** в присутствии *трет*-бутилата калия в соответствии со схемой [296]:



На первом этапе мы провели исследование каталитической активности комплексов никеля(II) в модельной реакции 1-фенил-2-(фенилсульфонил)этан-1-она **129а** с ω-нитростиролом **54** [297]. Результаты представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10. Каталитическая активность комплексов Ni(II) в асимметрическом присоединении 1-фенил-2-(фенилсульфонил)этан-1-она **129а** к шнитростиролу **54**^а.



№ п/п	Катализатор	Конверсия ^б , %	dr ^{б,в} 133а/133б	<i>ee</i> , % ^г
1	[NiBr ₂ L1 ₂] 29	86	2/1	91/82
2	[NiBr ₂ L5 ₂] 33	82	7.3/1	89/80
3	[NiBr ₂ L4 ₂] 32	80	2.2/1	91/82
4	[NiBr ₂ L9 ₂] 37	40	6.5/1	70/65
5	[NiBr ₂ L11 ₂] 39	42	1.4/1	92/71
6	[NiBr ₂ L13 ₂] 41	40	2.4/1	96/51

7	[NiBr ₂ L14 ₂] 42	39	1/1.4	>99/87
8	[NiBr ₂ L15 ₂] 43	86	1.4/1	87/70
9	Без катализа- тора	-	-	-

Примечания: ^аУсловия реакции: **129а** 1.00 ммоль, **53** 1.05 ммоль, ТГФ 1.5 мл, комплекс [NiBr₂L₂] 0.02 ммоль, 20 °C, 24 ч; ^бопределены методом ЯМР ¹Н; ^вабсолютная конфигурация **133а** предполагается по аналогии с **138а;** относительные конфигурации **133а** и **1336** определены на основании анализа их ¹Н ЯМР спектров в сравнении с **138а**, для которого были получены данные РСА (см. ниже); ^гопределен методом ВЭЖХ (Chiralpak AD).

Присоединение по Михаэлю β -кетосульфона **129а** проходит с энантиоселективностью от умеренной до высокой, но низкой диастереоселективностью и приводит к образованию двух диастереомеров (2*R*,3*S*)-**133а** и (2*S*,3*S*)-**1336**. Наибольшая скорость реакции при хорошей энантиоселективности была достигнута в присутствии катализатора **29** (таблица 2.10, строка 1). По этой причине дальнейшие исследования проводились с этим комплексом.

Результаты исследования влияния растворителей на энантио- и диастереоселективность реакции представлены в таблице 2.11.

Таблица 2.11. Влияние растворителей на энантиоселективность реакции 1-фенил-2-(фенилсульфонил)этан-1-она **129а** с ω-нитростиролом **54** и соотношение диастереомерных продуктов **133а/1336**^а



№ п/п	Растворитель	Конверсия, %б	<i>dr</i> ⁶ 133a/1336	ее ^в 133а/133б
1	Толуол	98	1/-	94
2	EtOAc	82	1.6/1	87/57
3	ΤΓΦ	86	2/1	91/82

4	CH_2Cl_2	89	2.2/1	81/63
5	CHF ₂ CF ₂ CH ₂ OH	40	1.8/1	83/75
6	MeOH	47	1.8/1	83/35
7	CH ₃ NO ₂	42	1/1	80/75
8	ДМФА	43	1/1	0/0
9	Этиленгликоль	18	1/1.9	-
10	MeCN	50	1.2/1	89/75

Примечания: ^аусловия реакции: **129а** 1.00 ммоль, **53** 1.05 ммоль, растворитель 1.5 мл, комплекс **29** 0.02 ммоль, 20°С, 24 ч; ^бопределены методом ЯМР ¹Н; ^вопределены методом ВЭЖХ.

Как следует из данных, представленных в таблице 2.11, величина *dr* уменьшается при переходе к более полярным растворителям. Индивидуальный диастереомер **133а** образуется при использовании в качестве растворителя толуола (таблица 2.11, строка 1). Наибольшая скорость реакции и энантиоселективность также достигаются в этом растворителе. С учетом этих факторов толуол был выбран в качестве наилучшего растворителя для проведения реакции.

Полученные экспериментальные данные показывают, что в некоторых случаях образование диастереомера (2*R*,3*S*)-**133а** или диастереомера (2*S*,3*S*)-**1336** в качестве основного наблюдается в зависимости от типа катализатора. С другой стороны, соотношение диастереомеров в присутствии одного и того же катализатора сильно зависит от используемого растворителя. Это говорит о том, что *dr* определяется отношением скоростей каталитической реакции (которая может происходить с высокой или низкой диастереоселективностью) и эпимеризацией продуктов **133а** или **1336**. Один из стереоизомеров может образовываться непосредственно во время реакции. Чтобы проверить эту гипотезу, мы решили изучить изменение *dr* в ходе реакции с помощью ¹Н ЯМР-спектроскопии (рисунок 2.16). В качестве модельной реакции была выбрана реакция сульфона **129а** с ω -нитростиролом **54**.



Рисунок 2.16 – Зависимость конверсии **129а** и диастереомерного состава продуктов реакции **133а** и **1336** от времени в присутствии катализатора **29** (2 мольн.%) в хлороформе-*d*.

Конверсию определяли по уменьшению интегральной интенсивности сигнала метиленовой группы сульфона **129a** при 4,75 м.д. Соотношение диастереомеров **133a/1336** определяли по отношению интегральных интенсивностей сигналов метиновых групп **133a** и **1336** при 4.57-4.62 и 4.47-4.53 м.д. соответственно (рисунок 2.17). Как показали исследования, в течение первых 12 ч преимущественно образовывался один диастереомер (2R,3S)-**133a** (dr **133a/1336** более 14/1). За это время конверсия достигла 71%. Только после этого времени наблюдалось образование существенного количества второго диастереомера (2S,3S)-**1336**. Так, через 24 ч dr (**133a/1336**) достигло 6.3/1, а конверсия составила 82%. Через 50 ч dr достиг 3/1, а реакция практически прекратилась (рисунок 2.16).



Рисунок 2.17 – Реакция β -кетосульфона **129а** с ω -нитростиролом. Фрагменты спектров ЯМР ¹Н (4.1 - 5.8 м.д.) реакционной смеси через 10 мин (**A**), 6 ч (**Б**) и 81 ч (**B**) после добавления катализатора **29**.

Кроме того, мы провели контрольный эксперимент для оценки скорости эпимеризации продукта 133а в растворе в тех же условиях. Индивидуальный диастереомер **133а** растворяли в хлороформе-*d*, и образование второго диастереомера **1336** контролировали методом ¹Н ЯМР. Неожиданно для себя мы обнаружили, что наряду с эпимеризацией (2*R*,3*S*)-**133а** в (2*S*,3*S*)-**1336** протекала *ретро*-реакция Михаэля (рисунки 2.18, 2.19).



Рисунок 2.18 – Зависимость содержания продуктов эпимеризации (1336) и *ретро*-реакции Михаэля (129а) от времени в растворе (2*R*,3*S*)-133а в хлороформе-*d*.



Рисунок 2.19 – Фрагменты спектров ЯМР ¹Н (4.1 - 5.8 м.д.) раствора (2*R*,3*S*)-133а в хлороформе-*d* через 10 мин (А), 24 ч (Б) и 96 ч (В)

Примечательно, что вначале процесс образования исходного сульфона 129а из аддукта 133а в результате *ретро*-реакции Михаэля был более быстрым, чем эпимеризация **133а** в **1336**. Примерно через 60 ч содержание сульфона **133а** в растворе стало почти постоянным, в то время как количество эпимера **1336** продолжало увеличиваться. Этот факт может указывать на то, что образование соединения **1336** может происходить не только в результате кето-енольной таутомерии в растворе, но также в результате динамического равновесия между продуктами Михаэля и *ретро*-реакции Михаэля. Это предположение подтверждается частичной рацемизацией сульфонов **133а** и **136-143а** при длительном хранении как по стереоцентру в положении 2, так и по стереоцентру в положении 3 (согласно данным ВЭЖХ).

Таким образом, можно сделать вывод, что асимметрическое присоединение сульфона **129а** к ω-нитростиролу **54** происходит энантио- и диастереоселективно и приводит к изомеру **133а**, а образование **1336** происходит вследствие последующей эпимеризации **133а**.

Исследование реакции различных β-кетосульфонов с нитроалкенами в присутствии комплекса **29** проводилось в оптимизированных условиях (таблица 2.12).

Таблица 2.12. Асимметрическое присоединение β-кетосульфонов **129а-г** к нитроалкенам в присутствии комплекса **29**^а.



№ п/п	\mathbb{R}^1	R ²	Соединение	Конверсия, % ⁶ (Выход, %) ^в	dr ^r , (2R,3S)/(2S,3S)	<i>ее^л, %</i> для а/для б	dr ^e , (2R,3S)/(2S,3S)	ее ^е , % для а/для б
1	Ph	Ph	133a/1336	98 (77)	1/-	94/-	1/-	>99/-
2	$4-ClC_6H_4$	Ph	136a/1366	90	1/-	92/-	1/-	>99/-

				(72)				
3	3-MeOC ₆ H ₄	Ph	137a/1376	80 (46)	1.9/1	88/82	1/29	>99/>99
4	1-Ad	Ph	138a/1386	87 (67)	1/-	93/-	1/-	>99/-
5	Ph	4-FC ₆ H ₄	139a/1396	88 (74)	1/-	96/-	1/-	>99/-
6	Ph	4-ClC ₆ H ₄	140a/1406	93 (71)	1/-	>99/>99	1/-	>99/>99
7	Ph	2-ClC ₆ H ₄	141a/1416	98 (93)	2.8/1	92/93	2.8/1	92/93
8	Ph	4-O2NC6H4	142a/1426	95 (65)	1/-	76/-	1/-	>99/-
9	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	143a/1436	93 (52)	1/1.13	78/89	1/2	>99/>99

Примечания: ^аусловия реакции: β -кетосульфон **129а-г** 1.00 ммоль, нитроалкен 1.05 ммоль, толуол 1.5 мл, комплекс **29** 0.02 ммоль, 20 °C, 48 ч; ^бопределены методом ЯМР ¹Н; ^впрепаративный выход; ^г*dr* (по данным ЯМР ¹Н) and *ee* (по данным ВЭЖХ) для реакционных смесей; абсолютная конфигурация соединений **133a** и **136-143a** определена по аналогии с **138a;** относительная конфигурация соединений **133a**, **136-143a** и **1336**, **136-1436** определена на основании анализа их спектров ЯМР ¹Н в сравнении с соединением **138a**, для которого получены данные РСА (см. ниже); ^{*n*}*dr* и *ee* после перекристаллизации (строки 1-6, 8, 9) или флэш-хроматографии (строка 7).

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

Кристаллы, пригодные для РСА, были получены для соединения **138а** (индивидуального диастереомера). Это позволило определить его абсолютную (2R,3S)-конфигурацию (параметр Флэка 0.024(15)), а также опредилить абсолютную конфигурацию для других полученных соединений. Молекулярная структура соединения **138а** показана на рисунке 2.20.



Рисунок 2.20 – ОКТЕР-диаграмма (2*R*,3*S*)-1-(адамант-1-ил)-4-нитро-3-фенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1-она **138а** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: ССDС 1590390)

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

Обсуждавшиеся выше аспекты механизма каталитической реакции с участием 1,3-дикарбонильных соединений, вероятно, могут быть распространены и на аналогичные превращения β -кетосульфонов. Предполагаемый каталитический цикл представлен на схеме 2.2. β -Кетосульфон координируется с комплексом никеля(II) с образованием циклического енолята **B**. Образование хелата реализуется за счет координации кислородов карбонильной и сульфонильной групп к центральному атому. Нитроалкен также активируется путем координации с никелем в апикальном положении октаэдрического комплекса. После того как осуществляется сопряженное присоединение енолята к нитроалкену через переходное состояние **C**, комплекс **B** регенерируется за счет депротонирования и последующей координации новой молекулы β -кетосульфона к атому никеля. При этом элиминирует продукт реакции.



Схема 2.2. Предполагаемый механизм реакции β-кетосульфонов с нитроалкенами в присутствии комплексов никеля(II) с хиральными вицинальными диаминами

Энантиоселективность реакции по атому углерода, находящемуся в βположении к нитрогруппе хорошо объясняется из разности в энергиях переходных состояний для *Re-* и *Si*-атаки нитроалкена соответствующим енолятом (см. подраздел 2.3 настоящей работы). Наблюдаемая нами диастереоселективность в реакции Михаэля с участием β-кетосульфонов может быть

обусловлена различием в геометрии циклических енолятов, образующихся из 1,3-дикарбонильных соединений с одной стороны и β-кетосульфонов с другой. Хелаты, образованные 1,3-дикарбонильными соединениями имеют плоское строение [31,32]. Тетраэдрическая конфигурация сульфонильной группы обусловливает искажение плоской структуры хелатного цикла, и кроме того, создает дополнительные стерические препятствия.

Как показано на схеме 2.3, β -кетосульфон координирован с никелем в экваториальном положении, тогда как нитроалкен расположен в апикальном таким образом, чтобы избежать стерических препятствий, создаваемых бензильным заместителем (ср. переходные состояния **Б**, **В** и **А**, **Г**, схема 2.2). Дополнительная водородная связь между атомом водорода аминогруппы и атомом кислорода нитроалкена в **Б** и **В** также придает «жесткость» переходному состоянию и способствует высокой энантиоселективности.

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



Схема 2.3. Предполагаемые переходные состояния в реакции β-кетосульфонов с нитроалкенами

Получив хорошие результаты в реакции β-кетосульфонов с нитроалкенами, мы обратились к β-кетосульфоксидам как потенциальным донорам Михаэля в асимметрической реакции, катализируемой комплексами Ni(II). Уникальные свойства сульфинильной группы обусловлены наличием существенно отличающихся со стереоэлектронной точки зрения заместителей при атоме серы (кислорода, двух органических радикалов) и неподеленной электронной пары.

Благодаря этому сульфинильная группа часто используется как хиральная вспомогательная группа в органическом синтезе, причем многие практически значимые превращения основаны на реакции α-карбанионов хиральных сульфоксидов с различными электрофилами [298]. Следует отметить, что наилучшие результаты достигаются, как правило, в процессах, протекающих с участием конформационно жестких интермедиатов, образующихся в результате хелатирования с участием сульфинильной группы и другой, способной к координации с ионами металлов, группы. С этой точки зрения β-кетосульфоксиды представляют безусловный интерес как полупродукты в асимметрическом синтезе [298-300]. Тем более удивительно, что число работ, посвященных реакции Михаэля с участием β-кетосульфоксидов крайне ограничено [301-303].

Амбидентная природа сульфоксидов как лигандов предполагает возможность О- или S-координации сульфинильной группы к атому металла. Окоординация реализуется в комплексах переходных металлов первого ряда (3*d*), в том числе и никеля, тогда как S-координация сульфоксидов происходит, как правило, к переходным металлам второго и третьего ряда как более мягким кислотам по Пирсону. В последнем случае, однако, на способ координации может влиять степень окисления металла и лигандное окружение [294, 304, 305]. Таким образом, в реакции диаминных комплексов никеля(II) с β-кетосульфоксидами наиболее вероятно образование шестичленных хелатов с О-координацией сульфинильной группы.

Тетраэдрическая конфигурация сульфинильной группы позволяла ожидать тех же закономерностей диастереоселективности реакции Михаэля как и для β -кетосульфонов. Однако на стереохимический результат реакции, помимо факторов, обсуждавшихся выше, также может оказывать воздействие экранирующее влияние заместителя при атоме серы. Подход электрофила к циклическому еноляту облегчен с *Re*-стороны, в то время как *Si*-сторона экранирована заместителем \mathbb{R}^2 .



Таким образом, из 8 возможных переходных состояний, представленных на схеме 2.4, наиболее выгодным представляется **A**.

> из (S)-β-кетосульфоксида ΝН ΝН Б В **А** выгодное Г NO₂ O₂N NO₂ O_2N R² R² R² (S,2S,3S) (S,2R,3S) (S,2R,3R) (S,2S,3R) из (*R*)-β-кетосульфоксида R R R R NH···· Me Me Д Е Ж 3 102 NO₂ O₂N R² Ĥ (R,2S,3S) (R,2S,3R) (R,2R,3R) (R,2R,3S)

Схема 2.4. Предполагаемые переходные состояния в реакции β-кетосульфоксидов с нитроалкенами

Присоединение β -кетосульфоксидов **132а-г** к ω -нитростиролу **54** происходит количественно в присутствии комплекса **29** и приводит к двум (а в случае **132а** - к трем) из 8 возможных стереоизомеров в различных соотношениях (таблица 2.13).



Лишь в случае соединения **132**г наблюдалось образование одного диастереомера. Все полученные продукты имели отрицательный знак оптического вращения, причем для индивидуального диастереомера **147** он был наибольшим.

Предполагая уменьшить число стереоцентров в продуктах реакции, мы провели окисление полученных соединений **144** - **147** *м*-хлорнадбензойной кислотой.



Полученные таким образом сульфоны **148** - **151** представляли, однако, также смесь диастереомеров, разделить которые перекристаллизацией из различных растворителей не удалось (таблица 2.13). Индивидуальный диастереомер был получен только для сульфона **151**.

№ п/п	R	Выход (144-147), %	dr ^a (144-147)	[α] _D ²⁰ (144-147) (<i>c</i> 2.5, CHCl ₃)	Выход (148-151), %	<i>dr^a</i> (148-151)	$[\alpha]_{D}^{20}(148-151)$ (c 2.5, CHCl ₃)
1	Ph	49	6.69/2.88/1 ^b	-49.2	54	2.35/1 ^b	-40.2
2	MeOC ₆ H ₄	24	1/0	-128.2	49	`1/0	-58.0
3	$4-ClC_6H_4$	36	1.43/1	-60.4	70	1.34/1	-51.4
4	$4-BrC_6H_4$	44	1.24/1	-62.5	86	1.21/1	-64.4

Таблица 2.13. Характеристики сульфоксидов 144 - 147 и сульфонов 148 - 151

Примечание: определено методом ЯМР ¹Н.

Используя в качестве катализаторов (1R,2R)-29 и (1S,2S)-29, мы получили оптические антиподы, что позволило определить энантиомерный избыток для соединения 151. Он составлял более 99 % [306].

Исходя из данных по стереохимическому результату присоединения 1,3-дикарбонильных соединений и β -кетосульфонов к нитроалкенам, полученным сульфоксидам 144 - 147 и сульфонам 148 - 151 можно приписать (3*S*)-конфигурацию. С другой стороны, имеющиеся данные по константам спин-спинового взаимодействия для метиновых групп (*R*,*R*)- и (*R*,*S*)-изомеров структурно родственных соединений 133а и 1336 позволяют предполагать, что полученные сульфоксиды 144 - 147 представляют собой (2*R*,3*S*)-изомеры, различающиеся между собой абсолютной конфигурацией на атоме серы (поскольку оба диастереомера имеют близкие величины констант порядка 9.5 - 11.5 Гц, тогда как для (2*S*,3*S*)-изомеров они должны составлять 4.8 - 5.2 Гц.

Сравнение константы спин-спинового взаимодействия полученного в виде индивидуального изомера сульфона **151** (6.6 Гц) и описанных выше стереоизомеров сульфонов **133a** и **133б** позволяет приписать соединению **151** (2*R*,3*S*) -конфигурацию.



Исходя из стереохимической модели, представленной на схеме 2.4, можно предполагать, что энантиомеры исходного β -кетосульфоксида будут обладать различной реакционной способностью, и, следовательно, возможно кинетическое расщепление рацемического β -кетосульфоксида в ходе присоединения по Михаэлю, катализируемого комплексами никеля(II). Мы ожидали, что в условиях катализа комплексом (1*R*,2*R*)-29 скорость реакции будет больше с участием (*S*)-изомера β -кетосульфоксида в соответствии с моделью переходного состояния **A**, тогда как при катализе (1*S*,2*S*)-29 более активным будет (*R*)-изомер.

Для проверки этого предположения нами был получен (*R*)-1-фенил-2-(фенилсульфинил)этан-1-он **152** путем асимметрического окисления 1фенил-2-фенилтиоэтанона **128а**:



Выбор данного соединения в качестве модельного был обусловлен тем, что для него имеются литературные данные по величине удельного вращения, и, таким образом, оптическую чистоту полученного β -кетосульфоксида (*R*)-152 можно было легко контролировать методом прецизионной поляриметрии.

Методом ЯМР ¹Н была проведена оценка скоростей реакции (R)-1фенил-2-(фенилсульфинил)этан-1-она **152** с ω -нитростиролом **54** в присутствии комплексов (1S,2S)-**29** и (1R,2R)-**29** (рисунок 2.21).



Рисунок 2.21 – Зависимость конверсии (по (*R*)-152) от времени для реакции β-кетосульфоксида (*R*)-152 с ω-нитростиролом 54 в присутствии комплексов никеля(II) (1*R*,2*R*)-29 и (1*S*,2*S*)-29

Из полученных данных видно, что в одинаковых условиях эксперимента скорость реакции, катализируемой (1S,2S)-**29**, приблизительно в два раза больше, чем при катализе (1R,2R)-**29**.

Было обнаружено, что в присутствии (1*S*,2*S*)-29 реакция протекает диастереоселективно, как это наблюдалось и для сульфонов, но образующийся в ходе реакции нитросульфоксид 153 превращается в 4-нитро-1,3дифенилбут-2-ен-1-он 154 в результате отщепления бензолсульфеновой кислоты. Накопление 4-нитро-1,3-дифенилбут-2-ен-1-она 154 в реакционной смеси наблюдалось при высоких степенях конверсии (рисунок 2.22) и определялось по увеличению интегральной интенсивности сигнала при 5.98 м.д., относящегося к протону при С-2 соединения 154.



Рисунок 2.22 – Зависимость конверсии (по (*R*)-152) и содержания нитрокетона 154 от времени для реакции β-кетосульфоксида (*R*)-152 с ω-нитростиролом 54 в присутствии комплекса никеля(II) (1*S*,2*S*)-29

Поскольку элиминирование сульфеновой кислоты происходит как согласованный процесс через циклическое переходное состояние [307], образующийся непредельный нитрокетон **154** имеет *Z*-конфигурацию.



Напротив, реакция в присутствии катализатора (1R,2R)-**29** протекала не только со значительно меньшей скоростью, но и приводила к смеси диастереомеров **153** в сравнимых количествах.

2.6 Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов к нитроалкенам

Хиральные γ-нитрофосфонаты являются ценным строительным материалом для синтеза γ-аминофосфонатов - аналогов ГАМК и γ-амино-βгидроксимасляной кислоты (GABOB), многие из которых проявляют нейротропную активность [308-313]. Поэтому создание эффективных методов синтеза этих соединений представляет большой интерес. Асимметрическое присоединение фосфорсодержащих доноров Михаэля к нитроалкенам может рассматриваться как возможный путь получения синтетических предшественников этих производных.

Успешная реализация асимметрической реакции Михаэля с участием 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии комплексов Ni(II), побудила нас обратиться к β -кетофосфонатам как перспективным объектам исследований. Высокая CH-кислотность β -кетофосфонатов (р $K_a = 13.5$ для (EtO)₂P(O)CH₂C(O)Ph [248]) и их способность к образованию хелатов с ионами металлов [314-317] позволяла ожидать их успешного вовлечения в асимметрическую реакцию Михаэля, катализируемую комплексами металлов - хиральными кислотами Льюиса.

К началу наших исследований в литературе имелся лишь один пример асимметрического присоединения по Михаэлю β-кетофосфонатов к нитроалкенам в присутствии органокатализаторов - хиральных тиомочевин [318]. К сожалению, реакция приводила к смеси диастереомеров и была крайне чувствительна к природе заместителей при фосфорильной группе. Так, если в реакции диэтил(2-оксо-2-фенилэтил)фосфоната с различными нитроалкенами достигалась энантиоселективность от средней до высокой (50 - 98 %), то переход к аналогичному диметиловому эфиру фосфоновой кислоты приводил к резкому снижению энантиоселективности реакции. Кроме того, для реализации асимметрической реакции Михаэля потребовалось очень большое соотношение органокатализатор / субстрат (20 мольн.%). Все выше-перечисленные факторы подчеркивают актуальность исследования возможности проведения этих реакций в условиях металлокомплексного катализа.

β-Кетофосфонаты **160а-е** были получены нами по реакции Арбузова из соответствующих гидразонов α-бромкетонов **157а-е** с последующим гидролизом [319, 320]:



β-Кетофосфонат **160ж** был синтезирован из триметилфосфита **158** и хлорацетона **161** в присутствии йодида калия по следующей схеме [321]:



β-Кетофосфинат 1603 был получен аналогично фосфинатам 160а-е из диметилфенилфосфонита 162:



На первом этапе мы исследовали присоединение β -кетофосфоната **160а** к ω -нитростиролу **54** в присутствии комплексов (1*R*,2*R*)-**29** и (1*S*,2*S*)-**29** [322]. При проведении реакции в толуоле в присутствии (1*S*,2*S*)-**29** соответствующий аддукт Михаэля кристаллизовался в виде индивидуального диастерео-

мера (+)-163а из реакционной среды. Аналогичным образом, в присутствии катализатора (1R,2R)-29 был получен (-)-163а:



Энантиомерные избытки фосфонатов (+)-163а и (-)-163а были определены методом ВЭЖХ и составляли более 99%. Абсолютная (2*S*,3*R*)-конфигурация (+)-163а была определена методом РСА (рисунок 2.23) [295]. Соответственно, абсолютная конфигурация (-)-энантиомера 163а, полученного при катализе комплексом (1*R*,2*R*)-29, определена как (2*R*,3*S*).



Рисунок 2.23 – ОКТЕР-диаграмма диметил[(2*S*,3*R*)-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбут-2-ил]фосфоната **163а** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: ССDС 935781) Далее мы исследовали каталитическую активность комплексов Ni(II), Co(II) Mn(II) и Cu(II) (как предварительно выделенных, так и полученных *in situ*) в реакции β -кетофосфоната с ω -нитростиролом (таблица 2.14) [295].

Таблица 2.14. Каталитическая активность комплексов Ni(II), Co(II), Mn(II) и Cu(II) в асимметрическом присоединение диметил(2-оксо-2-фенилэтил)фосфоната **160а** к ω-нитростиролу **54**^a.



N⁰	Соль или	Мольн.	Лиганд	Мольн.	Время	Конверсия ^б	dr^{6} ,	<i>ee</i> ^B , %
п/п	комплекс	%		%	(сут.)	(%)	163a/1636	163a
1	$[NiBr_2(\mathbf{L1})_2]$	2.0	-	-	0.5	100	37:1	> 99
	29							
2	$[NiBr_2(\mathbf{L1})_2]$	0.2	-	-	15	94.0	35:1	> 99
	29							
3	$[NiBr_2(L1)]$	2.0	-	-	29	53.7	37:1	-
	164							
4	[NiBr ₂ (L1)]	2.0	Et ₃ N	2.0	2	100	1:0	> 99
	164							
5	NiCl ₂ ·6H ₂ O	0.2	L1	0.4	15	100	1:0	> 99
6	48	2.0	-	-	30	0	-	-
7	48	2.0	Et ₃ N	2.0	2	100	1:0	0
8	CoCl ₂ ·6H ₂ O	0.2	L1	0.4	29	0	-	-
9	MnCl ₂ ·4H ₂ O	0.2	L1	0.4	29	0	-	-
10	CuCl ₂	0.2	L1	0.4	29	0	-	-

Примечания: ^аусловия реакции: β -кетофосфонат 2.80 ммоль, ω -нитростирол 2.50 ммоль, комплексы **29**, **48** или **164** 0.05 ммоль или 50 мкл 0.1М раствора катализатора, полученного *in situ*, толуол 3 мл; ⁶определены методом ЯМР ³¹Р; ^вопределен методом ВЭЖХ (Chiralcel AD).

Как видно из данных, приведенных в таблице 2.14 (строки 1 и 2), в присутствии комплекса **29** реакция приводила к соответствующему аддукту с высоким выходом и отличной энантиоселективностью. Комплекс с одним диамином [NiBr₂L1] оказался значительно менее активным в этой реакции (строка 3). Однако использование одного эквивалента триэтиламина как со-

катализатора привело к увеличению каталитической активности [NiBr₂L1] при сохранении высокой энантиоселективности реакции (строка 4). Мы предлагаем, что β-кетофосфонат **160a** депротонируется триэтиламином, что способствует образованию комплексного енолята **165**. Дальнейшие превращения **165a** происходят в соответствии с механизмом, предложенным для 1,3-дикарбонильных соединений и β-кетосульфонов.



Асимметрическое присоединение фосфоната **160a** к ω-нитростиролу **54** может быть проведено в присутствии катализатора, полученного *in situ* из гексагидрата хлорида никеля и лиганда **L1** (таблица 2.14, строка 5).

Комплекс **48** [NiCl₂(спартеин)] оказался неактивным в катализе данной реакции (таблица 2.14, строка 6). Примечательно, что попытка активации комплекса **48** триэтиламином привела к рацемическому аддукту (строка 7). Возможным объяснением этого может быть диссоциация спартеина и его протонирование в ходе каталитического процесса вследствие более высокой основности спартеина по сравнению с триэтиламином [323]. В этом случае истинным катализатором реакции будет выступать смешаннолигандный нехиральный комплекс с триэтиламином **167** или комплексный енолят **168**.



Таким образом, наибольшую каталитическую активность проявил комплекс **29**, с которым была проведена дальнейшая оптимизации условий реакции. Результаты приведены в таблице 2.15.

Таблица 2.15. Влияние растворителя и соотношения катализатор / субстрат на выходы и диастереоселективность асимметрического присоединения диметил(2-оксо-2-фенилэтил)фосфоната **160а** к ω -нитростиролу **54** в присутствии катализатора **29**^а

MeO. MeO		h NO ₂	(<i>R</i> , <i>R</i>)-29 (2 мольн.%) МеС МеС МеС	$ \begin{array}{c} 0 & 0 \\ P & H \\ D & R \\ R & NO; \end{array} $	0 0 MeO H H R 2 MeO R R NO₂
	160a	54	(2	н 2 <i>R</i> ,3S)- 163a	́н (2S,3S)- 163б
No	De	Время	Конверсияб	Выход ^в	dr^{6} ,
п/п	Растворитель	(сут.)	(%)	(%)	163a/1636
1	Толуол	0.5	100	91	37:1
2	EtOAc	12	100	76	1.3 : 1
3	CHCl ₃	12	60	68	1:1
4	CCl ₄	12	100	74	2.4 : 1
5	ΤΓΦ	12	98	62	9:1
6	1,4-Диоксан	12	100	47	8:1
7	Нитрометан	12	100	-	1.3 : 1
8	Et ₂ O	12	100	43	1:0

Примечания: ^аусловия реакции: β-кетофосфонат 2.80 ммоль, ω-нитростирол 2.50 ммоль, катализатор **29** 0.05 ммоль, толуол 3 мл; ^бопределена методом ЯМР ³¹Р реакционных смесей; ^ввыход после перекристаллизации.

Значительное изменение в соотношении диастереомеров (2*R*,3*S*)-163а / (2*S*,3*S*)-1636 наблюдалось при переходе от толуола (таблица 2.15, строка 1) к другим растворителям. В тех случаях, когда растворимость аддукта Михаэля в соответствующем растворителе была достаточно высока, оба диастереомера образовывались в сравнимых количествах (строки 2-7). При проведении реакции в толуоле индивидуальный диастереомер (2*R*,3*S*)-163а кристаллизо-

вался в ходе реакции (*dr* 37: 1, таблица 2.15, строка 1). С учетом высокой диастереоселективности реакции толуол был выбран в качестве оптимального растворителя для проведения реакции.

На следующем этапе нашей работы мы провели асимметрическую реакцию Михаэля в оптимизированных условиях с широким кругом βкетофосфонатов и нитроалкенов (таблица 2.16) [322].

Таблица 2.16. Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов и βкетофосфината к нитроалкенам^а



№ п/ п	Соединение	R^1	R ²	R ³	Конверсия ⁶ (%)	$\frac{dr^{5}}{(2R,3S)/(2S,3S)}$	ee ^b (%) 171-184a	Выход ^г (%)	dr ^r (2R,3S)/(2S,3S)	ee ^r (%) 171-184a
1	171a/ 1716	MeO	Ph	Ph	100	37/1	>99	45	37/1	>99
Г	172a/ 1726	MeO	2-MeO- C ₆ H ₄	Ph	100	13.7/1	83	49	1/-	>99
3	173a/ 1736	MeO	3-MeO- C ₆ H ₄	Ph	100	12.3/1	86	47	1/-	>99
4	174а/ 174б	MeO	4-MeO- C ₆ H ₄	Ph	100	13.0/1	97	31	1/-	>99
5	175a/ 1756	MeO	4-Br- C ₆ H ₄	Ph	100	7.4/1	>99	39	7.8/1	>99
6	176а/ 176б	MeO	Ad	Ph	100	3.8/1	85	49	1/-	>99
7	177a/	MeO	Me	Ph	100	1.2/1	>99	34	49/1	>99

	1776									
8	178a/ 1786	MeO	Ph	2-Cl- C ₆ H ₄	100	1.3/1	91	73 ^д	1.3/1	91
9	179a/ 1796	MeO	Ph	4-Cl- C ₆ H ₄	100	21/1	>99	50	21/1	>99
10	180a/ 1806	MeO	Ph	2-MeO- C ₆ H ₄	100	7/1	80	36	34/1	96
11	181a/ 1816	MeO	Ph	3-MeO- C ₆ H ₄	100	1.3/1	85	40	22/1	98
12	182a/ 1826	MeO	Ph	4-MeO- C ₆ H ₄	100	3.8/1	>99	35	1/-	> 99
13	183a/ 1836	MeO	Ph	3,4,5- (MeO) ₃ - C ₆ H ₂	100	9.3/1	96	46	34/1	99
14	1 <mark>84</mark> а/ 184б	Ph	Ph	Ph	100	3/2/1	HO ^e	28	1/0/0ж	92

Примечания: ^аусловия реакции: β -кетофосфонат **160а-ж** 2.80 ммоль, нитроалкен 2.50 ммоль, катализатор **29** 0.05 ммоль, толуол 3 мл; ⁶определены методом ЯМР ³¹Р реакционных смесей; ^вопределены методом ВЭЖХ (Chiralpak AD); ^гвыход, *dr* и *ee* после перекристаллизации; ^двыход, *dr* и *ee* после флэш-хроматографии; ^еэнантиомерные избытки для трех диастереомеров соединения 184 не определены; ^жпосле перекристаллизации выделен (*S*,2*R*,3*S*)-изомер соединения **184**.

Следует отметить, некоторое снижение энантиомерных избытков реакции при переходе к фосфонатам, содержащим в своей структуре более объемистые заместители (см. таблицу 2.16, строки 2, 3, 6, 9, 11, 12).

Реакция приводит к образованию смеси диастереомеров 171-184а и 171-1846 в различных соотношениях. Высокие диастереомерные избытки (2R,3S)-изомеров соединений 171-184 наблюдались в тех случаях, когда продукты реакции обладали низкой растворимостью в толуоле. Последующая перекристаллизация из метанола образовавшихся в ходе реакции кристаллических продуктов приводила к дальнейшему обогащению (2R,3S)-изомером. В случае соединений 106/1073 и 106/107л (строки 9 и 12) не происходило

кристаллизации продуктов из реакционной среды, и они были выделены флэш-хроматографией.

Последующая перекристаллизация **106**/**107**л из метанола приводила к индивидуальному (2*R*,3*S*)-диастереомеру. Продукт **106**/**107**з был получен в виде смеси диастереомеров.

Интересно отметить, что введение в реакцию Михаэля рацемического фосфината **1603** приводит к образованию трех диастереомеров соединения **184** (строка 14), однако дальнейшая перекристаллизация продукта из метанола позволила получить индивидуальный (S,2R,3S)-изомер (согласно данным PCA, рисунок 2.24) [324].



Рисунок 2.24 – ORTEP-диаграмма метил-(*S*)-[(2*R*,3*S*)-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбутан-2-ил](фенил)фосфината **184** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: CCDC 1492338)

Отнесение сигналов (2*R*,3*S*)- и (2*S*,3*S*)-диастереомеров в спектрах ЯМР ¹Н было сделано на основе экспериментов по эпимеризации. Например, эпимеризация соединения **106к** приводит к появлению нового сигнала второго диастереомера **107к** в спектре ЯМР ³¹Р при 23.90 м.д., который отличается от сигнала первого диастереомера **106к** на 0,55 м.д. В спектре ЯМР ¹Н первого диастереомера **106к** наблюдаются два дублета при 3,69 и 3,81 м.д. (³*J*_{HP} 11 Гц)], соответствующие двум неэквивалентным метокси-группам у атома фосфора. Соответствующие сигналы второго диастереомера **107к** сдвинуты в область сильных полей (3,52 и 3,56 м.д., ³*J*_{HP} 11 Гц).

Следует отметить, что энантиоселективность в реакции Михаэля с участием β-кетофосфонатов в ряде случаев оказалась выше, чем в аналогичных реакциях с участием 1,3-дикарбонильных соединений.

2.7 Асимметрический синтез производных ГАМК

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) является медиатором торможения при передаче нервных импульсов. Модификация ГАМК, в основном путем введения в положение 3 алифатических, ароматических и гетероциклических заместителей, а также получения их циклических производных (пирролидин-2-онов) привела к созданию высокоэффективных нейротропных препаратов [325-329].

В ряду 3-арилзамещенных ГАМК следует отметить фенибут **185** [325] и (R)-баклофен **186** [326, 327], являющиеся агонистами ГАМК_b рецепторов. Они успешно применяются в терапии астенических и тревожноневротических состояний, рассеянного склероза, инсультов, черепно-мозговых травм, менингита, спинальных заболеваний различного генеза, детского церебрального паралича, в комплексной терапии алкоголизма. Толибут **187** [328], пока не нашедший применения в клинической практике, обладает обезболивающими и нейропротекторными свойствами. Эти препараты также обладают ноотропной активностью. Среди 3-алкилзамещенных производных ГАМК наиболее известен блокатор кальциевых каналов (S)-прегабалин **188** - один из самых востребованных препаратов для лечения нейропатической боли, фибромиалгии, эпилепсии и генерализованного тревожного расстройства [329-334].

Производные пирролидин-2-она также обладают широким спектром нейротропной активности [335]. Фенотропил **189**, отечественный ноотропный препарат, нашел широкое применение в клинической практике [335]. Ролипрам **190**, эффективный ингибитор фосфодиэстеразы 4, рассматривается как перспективный антидепрессант [335], а также средство в терапии болезни Паркинсона [336] и последствий глобальной церебральной ишемии [335, 337]. Циклический аналог ГАМК – бриварацетам {(2*S*)-2-[(4*R*)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид} **191** [338] в 2016 г. был одобрен FDA в качестве противоэпилептического препарата. Это обстоятельство указывает на неослабевающий интерес к производным ГАМК как к нейротропным препаратам широкого спектра действия.



Следует отметить, что отдельные энантиомеры этих соединений {(*R*) -фенибута [339], (*R*)-баклофена [340-342], (*R*)-фенотропила [343], (*S*)-прегабалина [344], (2*S*,4*R*')-бриварацетама [345], (*R*)-ролипрама [346]} обладают более высокой активностью, чем рацематы. В этом контексте и с учетом высоких требований, предъявляемых к энантиомерной чистоте фармацевтических субстанций, развитие асимметрического каталитического синтеза аналогов ГАМК имеет большое практическое значение.

Восстановительная циклизация полученных нами нерацемических аддуктов малонатов и нитроалкенов представлялась удобным подходом к синтезу как известных нейротропных соединений, так и ранее не описанных пирролидин-2-онов и γ -аминокислот с потенциальной нейротропной активностью. По этой причине асимметрическое присоединение малонатов к ω нитростиролу [347, 348], 1-метокси-2-(циклопентилокси)-4-[(*E*)-2-нитроэтенил]бензолу [349], 4-метил-1-нитропентену-1 [263, 264], 1-нитропентену-1 [263], *п*-метил и *п*-хлорнитростиролам было использовано нами в качестве ключевой стадии при разработке технологии получения фармацевтических субстанций нейротропных препаратов (*R*)-фенотропил [347], (*R*)-фенибут, (*R*)-ролипрам [349], (*S*)-прегабалин [264, 350, 351], бриварацетам, (*R*)-толибут и (*R*)-баклофен.

Поскольку более высокой фармакологической активностью обладают (R)-изомеры арилзамещенных производных ГАМК и (S)-прегабалин, для их синтеза были необходимы оптические антиподы описанных в подразделе 2.1 нитроэфиров. Последние были получены в аналогичных условиях с использованием катализатора (1S,2S)-**29**.

Гидрирование нитроэфиров **55**, **85**, **89**, **106**, **107**, **109**, **111**, **112** проводилось в изопропаноле в присутствии никеля Ренея и приводило к смеси *транс*-и *цис*-изомеров пирролидин-2-он-3-карбоксилатов **192** - **199** с преобладанием

первых [236, 264, 350]. В случае адамантильного производного наблюдалось образование лишь *транс*-изомера **194а** [257].



Индивидуальные изомеры **192-199а** были выделены перекристаллизацией. Отсутствие взаимодействия между **H**-C(3) и **H**-C(4) в спектрах NOESY подтверждает *транс*-конфигурацию полученных соединений.

Последующим щелочным гидролизом эфиров **192**, **195**, **197**, **199** и декарбоксилированием образовавшихся кислот **200** - **203** кипячением в толуоле получены пирролидин-2-оны **204** – **207** [236, 257, 347, 349].



Абсолютные конфигурации соединений **204**, **205**, **207** были определены на основе имеющихся литературных данных по удельным углам оптического вращения [352-354]. Энантиомерные избытки были определены методом ВЭЖХ. Для надежного отнесения пиков энантиомеров на хроматограммах

были синтезированы оптические антиподы этих соединений, полученные по аналогичным методикам.

Абсолютные конфигурации (3R,4S)-**194** и (4S)-**206** были установлены на основе корреляции между расчетным значением удельного угла оптического вращения и экспериментально полученной величиной [257]. Высокая степень достоверности расчетных методов при установлении абсолютной конфигурации хиральных соединений различных классов подтверждается данными авторов [355-359], в частности, на примере природных соединений орувацина [360] и шизозигина [361]. В работе [362] изучалось влияние различных факторов, таких как величина базисного набора, при расчете геометрии молекулы, учета влияния растворителя и др., на величину расчетного угла оптического вращения. В работе [363] показано, что увеличение количества поляризационных и дисперсионных функций повышают точность расчета. Поскольку при увеличении базиса значительно повышается время расчета, то оптимальными наборами для вычисления угла вращения являются наборы aug-cc-pVDZ и 6-311G⁺⁺(2d,2p).



Конформационный анализ показал высокую жесткость этих молекул с псевдоэкваториальной позицией адамантильной группы. Оптимизация геометрии и расчет удельного вращения были выполнены 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 соединений (3R,4S)-**194** и (4S)-**206** с экспериментальными значениями (таблица 2.17) [257].



Рисунок 2.25 – Экспериментальные и расчетные кривые дисперсии оптического вращения для соединений 194 и 206

Таблица 2.17. Экспер	иментальные и	расчетные	величины	удельных	углов
оптического вращения	для соединений	i (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 19 4	1 , (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 1	94 , и (4 <i>S</i>)- 2	06 .

Длина	[α] ²⁰ , град. (CHCl ₃)				
волны	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 194		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 194	(4 <i>S</i>)- 206	
λ, нм	эксп.	расч.	расч.	эксп.	расч.
365	97.6	155.91	-201.22	-26.7	-110.8
405	74.7	116.71	-156.16	-21.1	-83.6
436	61.9	96.35	-130.75	-16.9	-69.0
546	36.3	56.06	-77.49	-9.8	-39.8
589	30.9	47.11	-65.28	-8.4	-33.3
633	26.3	40.16	-55.72	-7.5	-28.3

(4*R*)-4-Фенилпирролидин-2-он **204** был использован в синтезе ноотропного препарата (*R*)-фенотропил **189** в соответствии со следующей схемой [347]:



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



К сожалению, попытки разделить эти диастереомеры перекристаллизацией из различных растворителей или хроматографически (с нехиральной стационарной фазой) не увенчались успехом. Тем не менее, использование асимметрической реакции Михаэля как ключевой стадии в синтезе бриварацетама позволило отказаться от использования стехиометрических количеств хиральных реагентов или препаративной хроматографии с хиральной стационарной фазой по крайней мере на стадии синтеза (4*R*)-4-пропилпирролидин-2-она [236].

(*R*)-Изомеры фенибута **185**, баклофена **186**, толибута **187** и (*S*)-прегабалин **188** [364, 264, 350, 351], а также ранее не описанная (3*R*)-3-(1-адамантил)-4-аминобутановая кислота **210** [257] были получены непосредственно гидролизом пирролидин-2-он-3-карбоксилатов в соответствии со следующей схемой:



(3*R*)-4-Амино-3-метилбутановая кислота **211** синтезирована аналогичным образом из оптического антипода соединения **198** (с использованием (1*S*,2*S*)-**29** в качестве катализатора на стадии получения нитроэфира) [347]:



Умеренная энантиоселективность (80% *ee*) на стадии присоединения диэтилмалоната к 1-нитропропену обусловливает необходимость энантиомерного обогащения (R)-**211**. Эту задачу удалось решить перекристаллизацией аминокислоты из этанола, после чего аминокислота **211** была получена с энантиомерным избытком (R)-изомера 98 % [347].

(3*R*)-4-Амино-3-метилбутановая кислота **211** является синтетическим предшественником ингибиторов дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV), перспективных в терапии диабета II типа [365]; она также может быть использована в качестве промежуточного продукта в синтезе структурного фрагмента противоастматического препарата Zeneca ZD 3523 [366].

Разработанная нами технология получения (R)-фенотропила ((R)фенилпирацетама) **189** и (R)-фенибута с использованием комплекса никеля(II), генерируемого *in situ*, была реализована АО «Олайнфарм» (Латвия) (см. приложение А). Фармацевтические субстанции требуемой энантиомерной чистоты были наработаны в мультикилограммовых количествах.

С целью поиска перспективных соединений с новым профилем нейротропной активности нами был предпринят синтез ранее не описанных производных тетразола на основе полученных нерацемических 3-замещенных производных ГАМК.

Химическая модификация биомолекул, в том числе аминокислот, введением тетразольного фрагмента является перспективным направлением со-
здания новых лекарственных препаратов в медицинской химии [367-372]. Наличие тетразольных фрагментов в структуре фармацевтических препаратов в ряде случаев способствует их более высокой метаболической стабильности и способности проникать через биологические мембраны. Тетразольные фрагменты часто используются в качестве биоизостеров карбоксильных групп в биологически активных соединениях [373-375]. Этот подход был успешно использован при разработке лекарственных препаратов с более благоприятным фармацевтическим профилем, в том числе антибактериальных [376-378], противовирусных [379-383], противоопухолевых [384-387] и нейротропных [388-392].

Тетразолсодержащие аналоги аминокислот привлекают внимание исследователей как перспективные соединения при разработке препаратов нового поколения для лечения заболеваний центральной нервной системы [389-392]. Известные в настоящее время тетразольные аналоги аминокислот можно разделить на четыре основные группы: тетразольные аналоги аминокислот, в которых тетразольный фрагмент выступает изостером карбоксильной группы; производные, в которых тетразольный фрагмент замещает аминогруппу; производные, в которых тетразольный фрагмент присутствует в структуре заместителя при аминогруппе; тетразольные аналоги непротеиногенных аминокислот, в частности, γ-аминомасляной кислоты [393]. Последняя группа соединений наиболее перспективна в качестве потенциальных нейротропных препаратов.

В то же время на сегодняшний день описан синтез и биологическая активность лишь тех тетразольных производных ГАМК и ее аналогов, в которых тетразольный фрагмент выступает изостером карбоксильной группы. В частности, известен 3-(1*H*-тетразол-5-ил)пропан-1-амин **212** – аналог незамещенной ГАМК [388]. Получены изостеры рацемического прегабалина **213** [391], а также габапентина **214** [392]. Эти соединения представляют интерес в качестве антиконвульсантов.



Практически не изучены тетразольные аналоги 3-алкил- и 3арилзамещенных аналогов ГАМК, в том числе известных нейротропных препаратов, в которых аминогруппа замещена на тетразольный фрагмент. В то же время существенные различия в кислотно-основных свойствах тетразолов и аминов (тетразол является довольно сильной NH-кислотой) и возможность участия атомов азота тетразольного фрагмента в многоцентровых межмолекулярных взаимодействиях с функциональными группами окружения, в том числе активных сайтов ферментов, могут привести к существенному изменению профиля нейротропной активности таких тетразольных аналогов ГАМК.

Предварительный анализ имеющихся литературных данных позволял ожидать, что в ряду тетразольных аналогов ГАМК могут быть найдены соединения с анксиолитическим, ноотропным, антиспастическим и противоэпилептическим действием.

Для получения тетразольных производных мы использовали трехкомпонентную реакцию аминокислот **185** - **188**, триэтилортоформиата и азида натрия [394]. Эффективность такого подхода ранее была продемонстрирована на примере синтеза тетразольного производного рацемического фенибута [395, 396]. Поскольку для исследования нейротропной активности большое значение имеет сравнительный анализ соответствующих свойств рацемических смесей и индивидуальных энантиомеров, нами были получены как рацемические производные тетразола **215** - **218**, так и их (*R*)-изомеры [394]:



2.8 Разработка новых синтетических подходов к получению нерацемических фосфорилированных пирролидинов на основе асимметрической реакции Михаэля

 γ -Аминофосфоновые, γ -аминофосфиновые и γ -аминофосфинистые кислоты, будучи изостерами ГАМК, представляют значительный интерес как соединения с потенциальной нейротропной активностью. Среди этих соединений найдены как агонисты **219** - **223**, так и антагонисты **224** - **230** ГАМК-рецепторов [397]. Среди агонистов ГАМК_{*b*}-рецепторов следует отметить (*R*)-3-амино-2-фторпропилфосфонистую кислоту (лезогаберан) **223** как эффективный препарат в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [398, 399]. Антагонисты ГАМК_{*b*}-рецепторов представляют интерес при разработке препаратов для лечения депрессивных и когнитивных расстройств.





Пирролидин-3-илфосфоновые кислоты могут рассматриваться как циклические аналоги рассмотренных выше нейротропных соединений.

В то время как подходы к асимметрическому синтезу пирролидин-2илфосфонатов и фосфоновых кислот получили достаточно широкое развитие [400-405], методы получения нерацемических пирролидин-3-илфосфоновых кислот в настоящее время практически не разработаны.

Превосходная энантиоселективность, а во многих случаях и высокая диастереоселективность, достигнутые в асимметрическом присоединении β-кетофосфонатов к нитроалкенам, позволяли рассматривать эту реакцию как эффективный и простой путь к получению пирролидин-3-илфосфоновых кислот. Предполагалось, что восстановительная циклизация продуктов реакции - кетонитрофосфонатов с двумя стереоцентрами, может быть реализована как диастереоселективный процесс с образованием соответствующих 2,3,4-тризамещенных пирролидинов с тремя асимметрическими центрами определенной конфигурации.

Тем не менее, восстановление кетонитрофосфонатов в присутствии различных восстановительных систем протекает крайне неоднозначно. Оптимизация условий гидрирования была проведена с использованием соединения **163а**. Гидрирование **163а** в присутствии никеля Ренея или палладия на угле в различных растворителях приводило к образованию смеси продуктов, среди которых были идентифицированы **231** и **232**.

184



Образование этих соединений может быть объяснено дезалкилированием первоначально образующегося фосфоната в результате нуклеофильной атаки второй молекулой пирролидина. Способность вторичных аминов дезалкилировать фосфонаты хорошо известна из литературных данных [406-408], однако впервые мы наблюдали такой процесс как межмолекулярную реакцию с участием одного соединения.

Удовлетворительных выходов удалось достичь при проведении гидрирования в уксусной кислоте в присутствии палладия на угле. Однако фосфонат **231** оказался нестабильным. Уже в ходе выделения методом хроматографии он частично превращается в соединения **232** и **233**. Чтобы избежать этого нежелательного процесса, было проведено формилирование продукта гидрирования **231** с последующим хроматографическим выделением формильного производного **237**.

Методом РСА была установлена (2*R*,3*R*,4*S*)-конфигурация полученного соединения (рисунок 2.26).



Рисунок 2.26 – ОКТЕР-диаграмма диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дифенил-1-формилпирролидин-3-ил]фосфоната 237 (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: ССDС 1919294)

185

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

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



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

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



Аналогичная стереоселективность гидрирования 3,4,5-тризамещенных 3,4-дигидро-2*H*-пирролов в присутствии палладия на угле наблюдалась авторами работы [409].

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



2.9 Каскадные превращения нерацемических аддуктов Михаэля

2.9.1 Синтез полизамещенных циклогексанов

Каскадные реакции, катализируемые органокатализаторами, как путь к формированию полизамещенных шестичленных карбоциклов получили широкое развитие в последние годы [410-415].

Стратегия получения циклогексанов путем реализации последовательности реакций 1,4-присоединения и 1,2-присоединения по карбонильной группе продемонстрировала свою эффективность на широком круге реагентов и субстратов [416], в том числе с участием 1,3-дикарбонильных соединений и нитроалкенов [417]

В качестве объектов для исследования каскадных превращений реакции Михаэля / альдольной конденсации нами были выбраны этил-(2R,3S)-2ацетил-3-арил-4-нитробутаноаты **113** - **116** - продукты асимметрического присоединения ацетоуксусного эфира к замещенным ω -нитростиролам. Наличие в этих соединениях двух стереоцентров позволяло предполагать возможность дальнейшего последовательного формирования четырех смежных стереоцентров определенной конфигурации.

Первоначально в ходе Ni(II)-катализируемой реакции была получена смесь (2*R*,3*S*)- и (2*S*,3*S*)-изомеров этил-2-ацетил-3-арил-4-нитробутаноатов

113 - **116**. Однако путем их перекристаллизации были выделены индивидуальные диастереомеры. Соотношение диастереомеров было определено путем анализа ¹Н ЯМР спектров, в которых протоны метильных групп для двух диастереомеров имеют химические сдвиги, различающиеся на 0.23-0.27 м.д. В спектрах наблюдаются два триплета метильных протонов сложноэфирной группы со сдвигом триплета основного диастереомера в сильнопольную область, а также два синглета для метильных протонов ацетильной группы со сдвигом синглета основного диастереомера в слабопольную область спектра. Отнесение сигналов диастереомеров соединений **113** - **116** и определение их абсолютной конфигурации сделано на основании литературных данных [418, 419].

Дальнейшее каскадное превращение, катализируемое пирролидином, представляет собой присоединение по Михаэлю полученных аддуктов **113** - **116** к коричному альдегиду с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией. Реакция приводит к соответствующим циклогексанам **248** - **251**, что подтверждается данными ¹H, ¹³C, DEPT и HMQC ЯМР спектров [420]:



На основании общих представлений об иминий-енаминовой активации карбонильных производных [421, 422] мы предполагаем, что первоначально коричный альдегид 247 взаимодействует с пирролидином 252 с образованием катиона иминия 253. Последний подвергается нуклеофильной атаке нитроэфиром 113. Образующийся в результате енамин 254 далее подвергается электрофильной атаке карбонильным атомом углерода. В результате двух этих последовательных превращений образуется цвиттер-ион 255, взаимодействие которого с водой приводит к продукту реакции 248.



В спектре двумерного эксперимента HMQC соединения **248** кросс-пик 4.30/41.6 м.д. соответствует связанным атомам C(6)-H при арильной группе R; кросс-пик 4.00/44.3 м.д. относится к связанным атомам C(4)-H при фенильной группе; кросс-пик 3.94/61.3 м.д. обусловлен корреляцией связанных атомов C-H метиленовой группы сложноэфирного фрагмента, кросс-пики 3.83/49.6 м.д. и 3.50/54.7 м.д. относятся к метиновым группам C(1)-H, C(3)-H. Также в спектре имеется кросс-пик 5.02/93.1 м.д., соответствующий связанным атомам C-H при нитрогруппе.

Относительная конфигурация соединений **248** - **251** подтверждается величинами вицинальных констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ¹Н.

189



Абсолютная конфигурация циклогексанов **248** - **251** установлена на основании полученных нами значений углов оптического вращения и литературных данных для метилового эфира (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4,6-дифенил-3-формилциклогексанкарбоновой кислоты, полученного из метил-(3R)-2-ацетил-4-нитро-3-фенилбутаноата в аналогичных условиях [423].

2.9.2 Синтез нерацемических 4-нитропиперидин-2-онов

4,6-Диарил-5-нитропиперидин-2-оны в настоящее время рассматриваются как перспективные кандидаты для разработки новых многофункциональных препаратов для лечения болезни Альцгеймера. Было показано, что они обеспечивают эффективное ингибирование самоагрегации амилоидных бляшек Аβ₁₋₄₂. Кроме того, эти соединения могут эффективно подавлять выработку провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и IL-6 [424]. В то же время, к началу наших исследований были известны лишь рацемические формы подобных соединений [425, 426], поскольку методы асимметрического синтеза 4,6-диарил-5-нитропиперидин-2-онов не были разработаны.

Нами предложен простой и эффективный подход к синтезу нерацемических 4,6-диарил-5-нитропиперидин-2-онов **260** - **264**, основанный на каскадных превращениях *нитро*-реакции Манниха / лактамизации с участием (*S*)-2-(2-нитро-1-арилэтил)малонатов **55**, **107**, **109** - продуктов асимметрического присоединения по Михаэлю [427]:



Соединения 260 - 264 были выделены в виде индивидуальных стереоизомеров (по данным ЯМР ¹H, ¹³C) с отрицательным знаком угла оптического вращения. В спектре HMQC соединения 261 наблюдаются кросс-пики, соответствующии связанным атомам С-Н: 3.65 / 53.2 (CH₃), 3.80 / 54.2 C(3)-H, 4.24 / 46.2 C(4)-H, 4.94 / 91.6 C(5)-H, 5.14 / 60.5 C(6)-H. В спектре NOESY соединения 264 отсутствуют корреляции протонов метиновых групп в 3, 4, 5 и 6 положениях пиперидонового цикла. Величины вицинальных констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ¹Н указывают на псевдоаксиальную ориентацию всех атомов водорода в пиперидиноновом цикле. С учетом того, что абсолютная конфигурация стереоцентра в исходных нитроэфирах 55, 107, 109 и в C(4) пиперидинонового цикла остается неизменной, полученные соединения 260 - 264 имеют (2S,4R,5R,6S)-конфигурацию.



Абсолютная и относительная конфигурации пиперидинонов **260 - 264** были также подтверждены квантово-химическими расчетами углов оптического вращения.

Оптимизация геометрии молекул производилась методом функционала электронной плотности B3LYP в базисе 6-311G⁺(d) с учетом сольватации в

191

модели IEFPCM в хлороформе. Расчет углов оптического вращения производился методом функционала электронной плотности, зависящего от времени B3LYP в базисе $6-311G^{++}(2d,2p)$ также с учетом сольватационных эффектов хлороформа в модели IEFPCM для шести длин волн. Все расчеты проводились с использованием програмного пакета Gaussian 2009 [244].

Расчет проводился для 8 стереомеров соединения **261**, отличающихся конфигурациями 3, 5 и 6 углеродных атомов, поскольку конфигурация 4 атома определялась исходным веществом (R)-**107** и, судя по механизму реакции, не изменялась в ее ходе. Для каждого стереомера учитывалась наиболее стабильная конформация шестичленного цикла и конформеры, отличающиеся расположением сложноэфирной группы.



Расчеты показали, что наиболее стабильным является изомер А, в котором все заместители находятся в псевдоэкваториальном положении.

Из таблицы 2.18 видно, что отрицательные значения всех шести углов вращения наблюдаются только у двух изомеров **A** и **Б**, отличающихся ориентацией нитрогруппы. При этом расчетная зависимость угла вращения от длины волны для изомера **A** наиболее близка к экспериментальным данным. Более того, она точнее описывает скорость уменьшения угла вращения при увеличении длины волны. Из полученных данных можно сделать вывод, что абсолютная конфигурация **261** соответствует формуле **A**.

	Удельный угол вращения [α] при соответствующей длине волны при 20 °C							
Длина вол- ны λ, нм	365	405	436	546	589	633		
Эксперимент	-563,2	-357,4	-281,4	-151,0	-126,4	-105,6		
Α	-752,58	-518,75	-412,94	-224,98	-186,50	-157,28		
Б	-1264,53	-689,84	-509,25	-252,11	-205,97	-171,97		
В	869,27	476,93	341,40	152,40	120,98	98,66		
Γ	303,67	137,53	98,93	44,02	34,64	27,98		
Д	737,94	505,41	409,20	226,86	188,21	158,72		
Ε	1315,82	873,32	697,96	387,07	322,27	272,72		
Ж	-260,73	-15,85	15,96	23,49	20,81	18,22		
3	103,18	36,41	31,59	24,94	22,44	20,13		

Таблица 2.18. Экспериментальные и расчетные значения удельных углов оптического вращения для соединения **261**.

2.9.3 Синтез тетрагидро-2Н-пиран-3-илфосфонатов

Возможность осуществления реакции Анри / полуацетализации в присутствии различных оснований и в различных средах была исследована с фосфонатом **177a** [428]:



Первоначально оптимизация каскадной реакции Анри / полуацетализации проводилась в присутствии 0.1-1.0 экв. органических оснований как катализаторов в среде ТГФ. При использовании N,N-диметиланилина реакция не проходила (таблица 2.19, строка 1), а в присутствии более сильных оснований (строки 2,3) наблюдалось быстрое исчерпание исходного фосфоната 177а и образование сложной смеси неидентифицированных продуктов. По этой причине мы исследовали возможность катализа каскадной реакции неорганическими основаниями в комбинации с катализаторами межфазного переноса. При проведении реакции в водно-органической среде соединение 271 было получено при использовании в качестве катализатора карбоната калия в сочетании с хлоридом бензилтриэтиламмония (строка 9). Важно отметить, что соотношение ТГФ / вода оказало значительное влияние на выход продукта (см. строки 8 и 9).

177a ^a					
No	R	Катализатор	Растворитель	Выход,	dr^{6}
п/п				%	
1	Et	PhNEt ₂	ΤΓΦ	0	-
2	Et	$Et_3N^{B,\Gamma}$	ΤΓΦ	0 ^{в,г}	-
3	Et	$\mathrm{DBU}^{\mathrm{B},\mathrm{F}}$	τΓΦ	0 ^{в,г}	-
4		$K_3PO_4/[BnEt_3N]^+Cl^-$	<i>i</i> -PrOH	0	-
		(10 %)			
5	Et	KF/18-crown-6 ^r	<i>i</i> -PrOH	0г	-
		(10 %)			
6	Et	$Cs_2CO_3^{B,\Gamma}$	<i>i</i> -PrOH	0 ^{в,г}	_

K₂CO₃/[BnEt₃N]⁺Cl⁻

 $K_2CO_3/[BnEt_3N]^+Cl^-$

Et

Et

Et

6 7

8

i-PrOH

ТГΦ

 $T\Gamma \Phi/H_2O$

(1:1)

0

0

Таблица 2.19. Каскадная реакция Анри / полуацетализации с фосфонатом

9	Et	$K_2CO_3/[BnEt_3N]^+Cl^-$	$T\Gamma \Phi/H_2O$	37	>99/-
			(7.5:1)		
10	Me	$K_2CO_3/[BnEt_3N]^+Cl^-$	$T\Gamma \Phi/H_2O$	24	93/7
			(7.5:1)		
11	<i>n</i> -Pr	$K_2CO_3/[BnEt_3N]^+Cl^-$	$T\Gamma \Phi/H_2O$	35	91/9
			(7.5:1)		
12	<i>i</i> -Bu	$K_2CO_3/[BnEt_3N]^+Cl^-$	$T\Gamma \Phi/H_2O$	38	90/10
			(7.5:1)		
13	Ph	$K_2CO_3/[BnEt_3N]^+Cl^-$	$T\Gamma \Phi/H_2O$	30	>99/-
			(7.5:1)		
14	$4-ClC_6H_4$	$K_2CO_3/[BnEt_3N]^+Cl^-$	$T\Gamma \Phi/H_2O$	30	>99/-
			(7.5:1)		

Примечания: ^аусловия реакции: фосфонат **177а** 1.58 ммоль, альдегид **256**, **265** - **269** 15.8 ммоль, растворитель 17 мл, основание 1.58 ммоль, катализатор межфазного переноса 0.158 ммоль, 25 °C, 72 ч; ^бопределено методом ЯМР ¹Н; ^ваналогичные результаты были получены при использовании 0.1–1.0 экв. основания; ^гфосфоната **177а** полностью расходовался и наблюдалось образование неидентифицированной смеси продуктов.

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

В спектрах ЯМР ¹Н тетрагидропиранолов **270** - **275** наблюдались сигналы метиновых групп с характерными для аксиально расположенных атомов водорода константами спин-спинового взаимодействия (${}^{3}J \approx 12$ Гц).

Абсолютная (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-конфигурация соединения **270** была подтверждена методом РСА (рисунок 2.27) [428].



Рисунок 2.27 – ORTEP-диаграмма диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2гидрокси- 2,6-диметил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3ил)фосфоната 270 (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: CCDC 1846644)

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

2.10 Биологическая активность нерацемических производных ГАМК, кетонитросульфонов и кетонитрофосфонатов

В Волгоградском государственном медицинском университете проведены исследования нейротропной активности ряда полученных нами 3замещенных производных ГАМК, а также 4-(1*H*-тетразол-1-ил)бутановых кислот⁶.

196

⁶ Исследование нейротропной активности синтезированных соединений проводилось в ВолгГМУ научноисследовательским коллективом под руководством чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. И.Н. Тюренкова.



Целью исследований являлась сравнительная оценка психотропных и противогипоксических свойств рацемических и энантиомерно обогащенных производных **187**, **210**, **215** и **216**.

В ходе проведенных исследований проводилась оценка:

1) влияния исследуемых соединений на двигательную и ориентировочно- исследовательскую активность животных в тесте «Открытое поле»;

2) анксиолитического действия исследуемых соединений в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» после введения исследуемых соединений;

3) ноотропного эффекта у животных после введения исследуемых соединений в тестах «Условная реакция пассивного избегания» и «Тесте экстраполяционного избавления»;

4) противогипоксических свойств исследуемых соединений в тесте «Нормобарической гипоксии с гиперкапнией («Баночная гипоксия»).

Исследование психотропных свойств выполнено на белых беспородных крысах - самках (10 мес., 250 - 300г). Противогипоксические свойства оценивались на мышах – самцах (6 мес, 38 - 41г).

Скрининг осуществлялся с применением доз, составляющих 1/100, 1/50, 1/20, 1/10, 1/5 от молекулярной массы всех исследуемых соединений. Производные **187**, **210**, **215** и **216** вводились интраперитонеально за 30 мин до проведения психотропных тестов (крысы) и «Баночной гипоксии» (мыши).

197

Объем вводимого растворителя в первом случае составил 1мл/кг и во втором случае 0.1 мл/кг.

В тесте «Открытое поле» у животных регистрировали двигательную (количество пересеченных квадратов) и ориентировочно- исследовательскую активность (сумма стоек и актов обследования отверстий-норок), груминг (длительный и короткий), количество актов дефекации. Далее, животное помещалось в установку «Приподнятый крестообразный лабиринт», где фиксировали время, проведенное в открытых и закрытых рукавах, количество переходов, свешиваний, стоек, а также груминг (длительный и короткий) и количество актов дефекации. Затем, проводилось обучение «Условная реакция пассивного избегания» и «Тест экстраполяционного избавления», в которых оценивалось сохранение памятного следа: латентный период захода в темный отсек и количество зашедших животных, а также латентный период подныривания.

Для изучения противогипоксической активности использовался тест нормобарической гипоксии с гиперкапнией («Баночная гипоксия»). Животные были помещены в сосуд с герметично закрываемой крышкой объемом 100 мл. В качестве препарата сравнения использовался «Мексидол» в дозе 100 мг/кг. В качестве регистрируемых показателей оценивалась активность животных (активное или пассивное поведение животных после помещения в сосуд) и продолжительность жизни.

В тесте «Открытое поле» (*R*)-толибут (*R*)-187 в дозах от 4.6 до 46 мг/кг дозозависимо снижал локомоторную активность на 17 - 99% соответственно относительно группы контроля. Для рацемического толибута *рац*-187 в дозах от 2,3 мг/кг наблюдалось умеренное увеличение ориентировочно-исследовательской активности. Можно предполагать, что (*R*)-187 обладает угнетающей активностью.

(*R*)-3-(Адамант-1-ил)-4-аминобутановая кислота (*R*)-210 и (*S*)-3-(адамант-1-ил)-4-аминобутановая кислота (*S*)-210 не оказывали существенного влияния на локомоторную и ориентировочно-исследовательскую активность.

В то же время, 4-(1*H*-тетразол-1-ил)-3-фенилбутановая кислота вызывала повышение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, причем для (*R*)-изомера **215** этот эффект наблюдался в дозах от 4,6 мг/кг, а для рацемической кислоты **215** – от 23 мг/кг.

Аналогичное действие на лабораторных животных оказывала 4-(1*H*-тетразол-1-ил)-3-(*n*-толил)бутановая кислота **216**: в дозах от 2,5 мг/кг для (*R*)-изомера и 4,9 мг/кг для рацемата. Для (*R*)-**216** при этом наблюдался отчетливый дозозависимый эффект.

Исследование анксиолитического действия исследуемых соединений в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» показало, что рацемический и (R)-толибут вызывали заторможенность у животных, причем наблюдался выраженный дозозависымый эффект для (R)-толибута в дозах от 11 мг/кг. Аналогичное действие у рацемата выражено слабее.

Оба энантиомера 3-(адамант-1-ил)-4-аминобутановой кислоты **210** в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» не вызывали значительных отклонений регистрируемых показателей от контрольной группы животных.

У животных, получавших тетразольные производные **215** и **216**, отмечена незначительная тенденция увеличения количества заходов в открытый рукав и время пребывания в нем.

Выраженный ноотропный эффект наблюдался у животных, получавших рацемический толибут в дозах от 4,6 мг/кг.

Наиболее выраженное влияние на когнитивную функцию в тестах «Условная реакция пассивного избегания» и «Тесте экстраполяционного избавления» оказывала (R)-3-(адамант-1-ил)-4-аминобутановая кислота (R)-210. Под ее влиянием улучшалось формирование и полное сохранение памятного следа в дозах от 5,5 мг/кг. У (S)-210 аналогичное действие выражено слабее (от 14 мг/кг). Таким образом, ноотропное действие у (R)-изомера больше, чем у (S)-изомера.

Сравнивая эффекты ноотропные *(R)*-4-(1*H*-тетразол-1-ил)-3фенилбутановой кислоты (R)-215 и рацемата 215 можно отметить их однонаправленное действие в тестах «Условная реакция пассивного избегания» и «Тесте экстраполяционного избавления», связанное с улучшением и формированием памятного следа и его сохранение через 24 часа и на 7 сутки после его формирования. Отличаются эффекты этих веществ только дозами, в которых они изучались. Так, (R)-215 в тесте «Условная реакция пассивного избегания» увеличивало латентный период захода в темный отсек в дозах 12 мг/кг, 23 мг/кг и 46 мг/кг. У рацемической 215 улучшение этих показателей отмечалось, начиная с дозы 4,6 мг/кг, но в малой дозе (2,3 мг/кг) и в большей дозе (46 мг/кг) показатели формирования и сохранения памятного следа оказались ниже, чем у животных контрольной группы. Аналогичные соединения, но с n-толильным заместителем - (R)-216 и рацемат 216 в тестах «Условная реакция пассивного избегания» и «Тесте экстраполяционного избавления» показали сопоставимые эффекты.

В тесте нормобарической гипоксии с гиперканией (*R*)-толибут (*R*)-**187** в дозе 11 мг/кг вызывал отчетливое повышение продолжительности жизни как в сравнении с контрольными животными (на 42%), так и с животными, получавшими Мексидол (на 18%). У всех остальных изученных соединений аналогичный эффект выражен слабее.

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

Полученные результаты подтверждают как перспективность дальнейших детальных исследований нейротропной активности (R)- и (S)-изомеров соединений **187**, **210**, **215** и **216**, так и поиска новых активных веществ в ряду производных ГАМК и 4-(1H-тетразол-1-ил)-бутановой кислоты.

Ионный канал р7 вируса гепатита С представляет собой относительно небольшой олигомерный вирусный ионный канал, который играет важную роль в процессе сборки и созревания вируса. Гидрофобная природа р7 делает его подходящей мишенью для ингибиторов, содержащих липофильные кар-касные фрагменты, и, в частности, производных адамантана [251], что обусловливает перспективность поиска новых лекарственных кандидатов в ряду этих производных. Предварительно проведенный молекулярный докинг соединений **138a** и **176**, выполненный с использованием программного обеспечения AutoDock Vina, показал высокую энергию их связывания с активными сайтами.



Возбудитель вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV) обычно используется в качестве суррогатной модели вируса гепатита С [429], в том числе в исследованиях активности и ингибирования канала р7 [430, 431]. Исследования противовирусной активности полученных соединений, проведенные на культурах клеток сердца теленка, инфицированных BVDV, показали, что кетонитросульфон **138a** обладает высокой противовирусной активностью, а кетонитрофосфонат **176** - умеренной в сочетании с низкой цитотоксичностью обоих соединений [432].

Хорошее значение индекса селективности (SI) для соединения **138a** делает перспективным дальнейший поиск соединений с противовирусной активностью в ряду адамантилсодержащих кетонитросульфонов.

З ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Общие сведения

ИК спектры получены на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 с использованием приставки НВПО Specac® Quest ATR или в таблетках KBr (если это указано). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹Р зарегистрированы на спектрометре JEOL NMRECX 400 (400, 100, 162 МГц соответственно). Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ , м.д. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре Finnigan Trace DSQ с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Хромато-масс-спектрометрические исследования проведены с использованием колонки ZB-5MS 30 м × 0.32 мм, температура колонки: 80-320°C (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, 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» М-60 и Marchery-Nagel Silica 60 (0.063-0.2 мм). Энантиомерный состав полученных соединений определен методом ВЭЖХ на приборах: Waters 2414 Refractive Index Detector; Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector; Waters 600 Controller; Waters Delta 600; Waters Reagent Manager с использованием колонок Chiralpak AD-3 и Chiralpak OD-3 с неподвижной стационарной фазой. Условия анализа приведены для изученных соединений в экспериментальной части.

3.2 Синтез исходных соединений

3.2.1 Синтез хиральных вицинальных диаминов

Монотартрат (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамина [52]. К раствору 75 г (0.50 моль) *L*-(+)-винной кислоты в 200 мл дистиллированной воды добавляли по каплям при постоянном перемешивании 120 мл (0.98 моль) смеси *цис-* и *транс-*СНХN так, чтобы температура реакционной смеси не превышала 70°С. К полученному раствору прибавляли по каплям 50 мл (0.87 моль) ледяной уксусной кислоты при постоянном перемешивании так, чтобы темпера-тура реакционной смеси не превышала 90°С. В процессе добавления уксус-

ной кислоты происходило образование белого осадка. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из воды. Выход: 47.3 г (36%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 242-244°С. [α]_D²⁰ -11.5 (*c* 1.0, H₂O).

(*1R,2R*)-Циклогексан-1,2-диамин (1). К насыщенному раствору 15.2 г (380 ммоль) NaOH в воде добавляли 10.0 г (38 ммоль) монотартрата (*1R,2R*)-СНХN. Полученный раствор перемешивали 1 ч. Водный слой экстрагировали СH₂Cl₂ (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили над K₂CO₃, растворитель упаривали. Выход: 4.1 г (95%). Бесцв. тв.; т. пл. 41-43°С.

[α]_D²⁰ -18.5 (*c* 1.0, 1М HCl). (лит. [α]_D²⁰ -15.6 [403]).

По аналогичной методике с использованием D-(-)-винной кислоты получен (1*S*,2*S*)-циклогексан-1,2-диамин с [α]_D²⁰ +18.2 (*с* 1.0, 1М HCl).

Монотартрат (*IR,2R*)-дифенилэтан-1,2-диамина [51]. К 7.80 г (36.8 ммоль) рацемического DPEN добавляли 42 мл 96% этанола и доводили полученный раствор до кипения. К полученному раствору добавляли по каплям при перемешивании раствор 5.50 г (36.8 ммоль) *D*-(-)-винной кислоты в 42 мл 96 % этанола. Раствор медленно охлаждали при перемешивании. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали и промывали 10 мл ЕtOH. Полученный *D*-тартрат растворяли в 65 мл кипящей воды, добавляли 65 мл этанола, и раствор медленно охлаждали. Образовавшийся мелкокристаллический осадок отфильтровывали и премецивали из тех же количеств воды и этанола. Выход: 10.0 г (75%); бесцв. игольчатые кристаллы.

(*1R,2R*)-Дифенилэтан-1,2-диамин (5). Полученный *D*-тартрат (10.0 г, 27.6 ммоль) суспендировали в 150 мл воды, охлаждали до 5°C, добавляли 25 мл 50%-ного водного раствора NaOH и, затем, 150 мл CH₂Cl₂. Перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали CH₂Cl₂ (2×50 мл). Экстракты объединяли и сушили над K₂CO₃, растворитель упаривали. Выход: 5.2 г. Бесцв. тв.; т. пл. 83-85°C. $[\alpha]_D^{20}$ +101.3 (*c* 1.1, MeOH). (лит. $[\alpha]_D^{23}$ +106 [51]).

По аналогичной методике с использованием *L*-(+)-винной кислоты получен (1*S*,2*S*)-дифенилэтан-1,2-диамин с $[\alpha]_D^{20}$ -102.0 (*с* 1.1, MeOH).

Синтез (S,S)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина (18):

транс-Бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,3-дикарбонилдихлорид (10). К 45.5 г (0.560 моль) циклогекса-1,3-диена 8 добавляли по каплям при перемешивании и температуре 0°С 68.0 г (0.440 моль) фумароилхлорида 9. После введения всего количества фумароилхлорида продолжали перемешивание в течение 12 ч при комнатной температуре. После этого смесь подвергали фракци-

онной перегонке, собирая фракцию 120–160°С (14 мм рт. ст.). Выход: 67 г (65%).

транс-Бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,3-диамина дигидрохлорид (13). К хорошо перемешиваемой суспензии 56.0 г (0.860 моль) NaN₃ в 560 мл ацетона добавляли по каплям при 0°С 67.0 г (0.290 моль) хлорангидрида 10. После введения всего количества 10 суспензию перемешивали при 0°С в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали, осадок промывали небольшим количеством ацетона. Фильтрат упаривали в вакууме без нагревания, доводя объем раствора приблизительно до 200 мл. Остаток смешивали с равным объемом воды и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Экстракт промывали водным раствором NaHCO₃, а затем насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме без нагревания. Раствор полученного ацилазида 11 в 450 мл бензола помещали в трехгорлую круглодонную колбу емкостью 2 л, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой. При интенсивном перемешивании раствор медленно нагревали, доводя до кипения (при этом наблюдалось выделение газа) и кипятили в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры к этому раствору при интенсивном перемешивании осторожно добавляли по каплям 850 мл конц. соляной кислоты. Полученную двухфазную систему кипятили при перемешивании в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры водный слой отделяли и промывали 100 мл Et₂O. Воду упаривали в вакууме. Остаток разбавляли небольшим количеством *i*-PrOH. Образовавшийся осадок гидрохлорида 13 отфильтровывали, промывали безводным Et₂O и сушили в вакууме. Выход: 33.0 г (55%). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-d⁶) δ , м.д.: 0.97-1.04 м (1Н), 1.20-1.27 м (1Н), 1.45-1.53 м (1H), 1.70-1.80 м (1H), 2.10 уш. с (4H, NH₂), 2.29-2.33 м (1H), 2.38 уш. с (3H), 6.09 т (1H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 6.28 т (1H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃) δ, м.д.: 16.3 (CH₂), 24.4 (CH₂), 38.4 (CH), 39.4 (CH), 60.2 (CH-N), 60.7 (CH-N), 131.1 (CH=), 135.1 (CH=). Вычислено для C₈H₁₆Cl₂N₂: C 45.51, H 7.64, N 13.27. Найдено: С 45.42, Н 7.71, N 13.31.

транс-Бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин (15). В автоклав помещали раствор 33 г (189 ммоль) гидрохлорида диамина 13 в 500 мл МеОН и 20 мл воды, добавляли в атмосфере аргона 1.0 г Pd/C (10 масс.% Pd) и проводили гидрирование при комнатной температуре и избыточном давлении водорода 1 МПа в течение 6 ч. Раствор фильтровали и упаривали. К остатку добавляли 75.7 г (1.89 моль) NaOH в 200 мл воды и основание 15 экстрагировали CH₂Cl₂ (5×25 мл). Выход: 30 г (90%).

(S,S)-Бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин (18). Рацемический диамин 15 (33 г, 236 ммоль) добавляли к раствору 85.6 г (239 ммоль) (S,S)-дибензоилвинной кислоты 16 в 600 мл EtOH и 600 мл воды при 90°С. Полученную суспензию перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем охлаждали и продолжали перемешивание в течение 8 ч. Осадок отфильтровывали и промывали 150 мл смеси EtOH/H₂O 1:1. Полученную соль 17 суспендировали в 600 мл EtOH и 600 мл воды и перемешивали в течение 1 ч при 90°С. Затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали 8 ч. Затем отфильтровывали. Эту операцию повторяли дважды. Полученную энантиомерно обогащенную соль 17 обрабатывали раствором 50 г (1.25 моль) NaOH в 300 мл воды. Основание **18** экстрагировали CH₂Cl₂ (5×100 мл). Выход: 11.0 г (67%). Бесцв. тв.; т. пл. 130-132°С. [а]_D²⁰ -74.0 (*с* 1.0, MeOH) (лит. [а]_D³² -69.7 [237]). Спектр ЯМР ¹Н (С₆D₆) *б*, м.д.: 1.03-1.11 м (8Н, 4СН₂), 1.30-1.34 м (4Н, 2NH₂), 1.46-1.54 м (2H, 2CH), 2.25 д (2H, 2CH, ³*J*_{HH} 0.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (С₆D₆), *δ*, м.д.: 18.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 33.8 (CH), 59.9 (CH). Вычислено для C₈H₁₆N₂: С 68.52, H 11.50, N 19.98. Найдено: С 68.44, H 11.57, N 19.99.

3.2.2 Синтез акцепторов Михаэля

Нитроалкены **54**, **97-100**, **103-105**, **134**, **135**, **170** были получены по известным методикам [433]. 1-Нитропентен-1 **84**, 1-нитропропен-1 **101** и 4-метил-1нитропентен-1 **102** синтезированы в соответствии с методиками [434, 435, 436] соответственно. Ранее неописанный 1-(адамантан-1-ил)-2-нитроэтилен **88** синтезирован в соответствии с приведенной ниже методикой [257].

1-(Адамантан-1-ил)-2-нитроэтилен (88). К раствору 24.0 г (146.0 ммоль) адамантан-1-карбальдегида и 15.5 г (146.0 ммоль) бензиламина в 102 мл уксусной кислоты добавляли по каплям при 80°С в течение 3 ч 33.8 мл (631 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 ЕtOH. Выход: 18.6 г (61%). Св.-желтые кристаллы; т. пл. 97-98°С. Спектр ИК, см⁻¹: 2905 (с.), 2851 (с.), 1636 (ср.), 1516 (с.), 1451 (ср.), 1346 (с.), 1103 (сл.), 984 (сл.), 957 (ср.), 914 (ср.), 837 (сл.), 810 (сл.), 784 (сл.), 760 (сл.), 705 (сл.), 609 (ср.), 532 (сл.), 413 (сл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.67-1.69 м (6H, Ad), 1.75-1.78 м (6H, Ad), 2.05 уш. с (3H, Ad), 6.82 д (1H, CH=, ³J_{HH} 12.0 Гц), 7.10 д (1H, CH=, ³J_{HH} 12.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.8 (CH, Ad), 34.9 (С, Ad), 36.3 (CH₂, Ad), 40.9 (CH₂, Ad),

137.3 (CH=), 151.7 (CH=). Вычислено для C₁₂H₁₇NO₂: C 69.54, H 8.27, N 6.76. Найдено: C 69.58, H 8.25, N 6.79.

(*E*)-Диметил(2-фенилэтенил)фосфонат **59** и (*E*)-(2-фенилэтенил)сульфонилбензол **60** получены в соответствии с методиками, приведенными в работах [437,438].

(Е)-Диэтил(2-нитроэтенил)фосфонат (62). К раствору 3.43 г (20.9 ммоль) диэтилвинилфосфоната в 15 мл CHCl₃ добавляли по каплям при -8 °C и перемешивании раствор 1.92 г (20.9 ммоль) N₂O₄ в 15 мл CHCl₃. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем температуру медленно поднимали до комнатной. Реакционную смесь обрабатывали 20 мл МеОН, перемешивали в течение 1 ч с насыщенным водным раствором карбамида, органический слой отделяли, водный экстрагировали CHCl₃ (2 раза по 20 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. К остатку (1.09 г) добавляли 15 мл уксусного ангидрида и кипятили полученную смесь в течение 3 ч. Уксусный ангидрид упаривали в вакууме, остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали CHCl₃, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Продукт выделяли флэш-хроматографией (элюент CHCl₃). Выход: 0.52 г (12%). Светло-желт. масло. Спектр ИК, см⁻¹: 2986 (сл.), 1537 (о.с.), 1479 (сл.), 1445 (сл.), 1395 (сл.), 1360 (с.), 1254 (о.с.), 1192 (ср.), 1163 (ср.), 1098 (сл.), 1011 (о.с.), 972 (о.с.), 939 (о.с.), 860 (с.), 845 (с.), 793 (с.), 762 (ср.), 706 (сл.), 669 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.35 дт (6Н, 2CH₃, ³J_{HH} 7.5 Гц, ⁴J_{HP} 0.6 Гц), 4.18 дк (4H, 2CH₂, ³*J*_{HH} 7.5 Гц, ³*J*_{HP} 1.5 Гц), 7.06 дд (1H, C¹H, ²*J*_{HP} 10.2 Гц, ³*J*_{HH} 14.6 Гц), 7.43 дд (1H, C²H, ³*J*_{HP} 13.0 Гц, ³*J*_{HH} 14.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 16.3 д (CH₃, ³J_{CP} 4.6 Гц), 63.3 д (CH₂O, ²J_{CP} 6.0 Гц), 125.1 д (C¹, ¹J_{CP} 182.0 Гц), 150.2 д (С², ²*J*_{CP} 16.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ, м.д.: 10.16. Вычислено для C₆H₁₂NO₅P, %: C 34.46, H 5.78, N 6.70. Найдено, %: C 34.39, H 5.82, N 6.74.

(*E*)-Тетраэтилэтен-1,2-диилбисфосфонат (65). К смеси 27.6 г (150 ммоль) 1,2-дибромэтилена (смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров) и 9.69 г (58.3 ммоль) триэтилфосфита добавляли 3.2 г (14.6 ммоль) безводного NiBr₂ и перемешивали в атмосфере аргона при 100 °C в течение 1 ч. Затем к полученной смеси добавляли по каплям при этой же температуре в течение 3 ч 63.7 г (383 ммоль) триэтилфосфита. После добавления всего количества триэтилфосфита реакционную смесь перемешивали при 160 °C в течение 4 ч, отгоняя образующийся этилбромид через дефлегматор. Продукт выделяли дистилляцией в вакууме. Выход: 17.6 г (39%). Бесцв. масло, т. кип. 130 -136°C (0.27 мм рт. ст.). Спектр ИК, см⁻¹: 2984 (сл.), 2909 (сл.), 1479 (сл.), 1445 (сл.), 1393 (сл.), 1369 (сл.), 1246 (с.), 1165 (ср.), 1098 (сл.), 1013 (о.с.), 943 (о.с.), 804 (о.с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.30 т (12H, 4CH₃, ³J_{HH} 6.8 Гц), 4.03-4.12 м (8H, 4CH₂), 6.74 т (2H, 2CH, ²J_{HP} 23.8 Гц, ³J_{HP} 23.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 16.3 с (CH₃), 62.6 с (CH₂), 136.51 дд (CH, ¹J_{CP} 178.3 Гц, ²J_{CP} 2.1 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 13.95. Вычислено для C₁₀H₂₂O₆P₂, %: С 40.01, Н 7.39. Найдено, %: С 39.92, Н 7.47.

3.2.3 Синтез доноров Михаэля

α-Гетерилзамещенные кетоны получены в соответствии с методиками, приведенными в следующих работах: 1-(фуран-2-ил)пропан-2-он **66** и 1- (тиофен-2-ил)пропан-2-он **67** [439]; 2-(имидазол-2-ил)ацетофенон **68** [440]; 2- (4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1-фенилэтанон **70** [441]; 2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-1-фенилэтанон **72** [442]; 3-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)пропан-2-он **74** [443].

3.2.3.1 Синтез β-кетосульфонов

Общая методика синтеза 2-фенилтиоэтан-1-онов 128а-г. К раствору 0.1 моль α -бромкетона 127а-г в 150 мл МеОН в атмосфере аргона добавляли по каплям при перемешивании раствор 0.1 моль PhSNa в 150 мл МеОН, поддерживая температуру 0 - 5°С. По окончании прибавления реакционную массу перемешивали в течение 1 ч. Затем выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель упаривали в вакууме. К остатку добавляли 150 мл воды. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), сушили над Na₂SO₄. Экстракт упаривали в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола.

1-Фенил-2-(фенилтио)этанон (128а). Выход: 93%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 49-53°С (ЕtOH) (лит. 53-54°С [444]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3070, 2997, 2939, 1674, 1597, 1581, 744. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 4.27 с (2H, CH₂), 7.19-7.23 м (1H, Ph), 7.25-7.29 м (2H, Ph), 7.37-7.40 м (2H, Ph), 7.47-7.48 м (2H, Ph), 7.55-7.59 м (1H, Ph), 7.93-7.95 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 41.3 (CH₂), 127.2 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 130.6 (CH, Ph), 133.5 (CH, Ph), 134.8 (C, Ph), 135.4 (C, Ph), 194.1 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₄H₁₂OS, %: С 73.65, Н 5.30, S 14.04. Найдено, %: С 73.59, Н 5.35, S 14.08.

2-(Фенилтио)-1-(4-хлорфенил)этанон (1286). Выход: 87%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 53-56°С (ЕtOH) (лит. 56-57°С [445]). Спектр ИК (КBr), см⁻¹:

3086, 2904, 1689, 1585, 1481, 1373, 1284, 1195, 1087, 983, 813, 744, 666. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 4.20 с (2H, CH₂), 7.22-7.29 м (3H, CH), 7.35-7.37 м (2H, CH), 7.39-7.42 м (2H, CH), 7.84-7.87 м (2H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 41.1 (CH₂), 127.4 (CH, аром.), 129.0 (CH, аром.), 129.2 (CH, аром.), 129.2 (CH, аром.), 130.8 (CH, аром.), 133.7 (С, аром.), 134.4 (С, аром.), 140.0 (С, аром.), 192.9 (<u>С</u>=О). Вычислено для C₁₄H₁₁ClOS, %: С 64.00, H 4.22, S 12.20. Найдено, %: С 63.91, H 4.28, S 12.31.

1-(3-Метоксифенил)-2-(фенилтио)этанон (128в). Выход: 75%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 67-70°С (ЕtOH). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3065, 2945, 1660, 1577, 1260, 1020, 739. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.89 с (3H, CH₃), 4.33 с (2H, CH₂), 6.94-6.98 м (1H, CH), 7.01-7.06 м (1H, CH), 7.17-7.21 м (1H, CH), 7.26-7.30 м (2H, CH) 7.33-7.35 м (2H, CH), 7.44-7.56 м (1H, CH), 7.76-7.78 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 44.6 (CH₂), 56.6 (CH₃) 112.5 (CH, аром.), 115.4 (CH, аром.), 122.9 (CH, аром.), 128.1 (CH, аром.), 130.0 (CH, аром.), 130.3 (CH, аром.), 131.6 (CH, аром.), 135.6 (С, аром.), 136.8 (С, аром.), 159.5 (С, аром.), 194.1 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₅H₁₄O₂S, %: С 69.74, H 5.46, S 12.41. Найдено, %: С 69.69, H 5.51, S 12.47.

1-(Адамантан-1-ил)-2-(фенилтио)этанон (128г). Выход: 87%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 45-47°С (ЕtOH) (лит. 60-62°С [446]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3055, 2904, 2850, 2677, 1689, 1581, 1477, 1404, 1319, 1276, 1153, 1010, 736, 651. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.66-1.75 м (6H, Ad), 1.84-1.85 м (6H, Ad), 2.04 уш. с (3H, Ad), 3.92 с (2H, CH₂), 7.17-7.21 м (1H, CH), 7.24-7.29 м (2H, CH), 7.33-7.36 м (2H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 27.9 (CH, Ad), 36.5 (CH₂, Ad), 38.5 (CH₂, Ad), 40.4 (C, Ad), 46.6 (CH₂), 126.7 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 130.0 (CH, Ph), 135.7 (C, Ph), 209.0 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₈H₂₂OS, %: C 75.48, H 7.74, S 11.19. Найдено, %: C 75.37, H 7.81, S 11.29.

Общая методика синтеза β -кетосульфонов 129а-г. К раствору 21.0 ммоль 2-фенилтиоэтанонов 128а-г в 40 мл уксусной кислоты добавляли по каплям 6.5 мл 30%-ного водного раствора H₂O₂. После этого реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 24 ч. Выливали в 250 мл воды, уксусную кислоту нейтрализовали добавлением NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Продукт очищали перекристаллизацией из EtOH.

1-Фенил-2-(фенилсульфонил)этанон (129а). Выход: 91%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 89-92°С (ЕtOH) (лит. 88-89°С [447]). Спектр ИК (КBr), см⁻¹: 3070, 2997, 2939, 1674, 1597, 1581, 1319, 1144. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 4.73 с (2H, CH₂), 7.44-7.48 м (2H, Ph), 7.51-7.55 м (2H, Ph), 7.58-7.67 м (2H, Ph), 7.87-7.94 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 63.5 (CH₂), 128.6 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 129.4 (CH, Ph), 134.3 (CH, Ph), 134.4 (CH, Ph), 135.8 (C, Ph), 138.8 (C, Ph), 188.0 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₄H₁₂O₃S, %: C 64.60, H 4.65, S 12.32. Найдено, %: C 64.51, H 4.69, S 12.41.

2-(Фенилсульфонил)-1-(4-хлорфенил)этанон (1296). Выход: 87%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 135-137°С (ЕtOH) (лит. 131-133°С [448]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3101, 2951, 2908, 2850, 1689, 1585, 1446, 1300, 1141, 1083, 987, 817, 682, 559. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 4.70 с (2H, CH₂), 7.43-7.46 м (2H, CH), 7.53-7.57 м (2H, CH), 7.65-7.69 м (1H, CH), 7.86-7.90 м (4H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 63.6 (CH₂), 128.6 (CH, аром.), 129.3 (CH, аром.), 129.4 (CH, аром.), 130.8 (CH, аром.), 134.1 (С, аром.), 134.5 (CH, аром.), 138.6 (С, аром.), 141.2 (С, аром.), 186.9 (С=О). Вычислено для С₁₄H₁₁ClO₃S, %: С 57.05, Н 3.76, S 10.88. Найдено, %: С 56.91, Н 3.82, S 10.93.

1-(3-Метоксифенил)-2-(фенилсульфонил)этанон (129в). Выход: 82%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 94-96°С (ЕtOH) (лит. 95°С [449]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3025, 2932, 2920, 2842, 1665, 1587, 1319, 1250, 1135, 1010. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.82 с (3H, CH₃), 4.72 с (2H, CH₂), 7.14-7.17 м (1H, CH), 7.34-7.38 м (1H, CH), 7.40-7.41 м (1H, CH), 7.48 - 7.51 м (1H, CH) 7.53-7.55 м (2H, CH), 7.63-7.66 м (1H, CH), 7.89 д (1H, CH, ³J_{HH} 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 55.5 (CH₃O), 63.6 (CH₂), 113.0 (CH, аром.), 121.2 (CH, аром.), 122.3 (CH, аром.), 128.6 (CH, аром.), 129.3 (CH, аром.), 129.9 (CH, аром.), 134.3 (CH, аром.), 137.1 (С, аром.), 138.8 (С, аром.), 160.0 (С, аром.), 187.9 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₅H₁₄O₄S, %: C 62.05, H 4.86, S 11.04. Найдено, %: C 61.92, H 4.93, S 11.08.

1-Адамантил-2-(фенилсульфонил)этанон (129г). Выход: 83%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 110-111°С (ЕtOH) (лит. 112-113°С [450]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3074, 2907, 2850, 2353, 1705, 1585, 1446, 1311, 1138, 1006, 972, 817, 666, 555. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 1.57-1.64 м (3H, Ad), 1.70-1.73 м (9H, Ad), 2.03 уш. с (3H, Ad), 4.28 с (2H, CH₂), 7.53-7.57 м (2H, Ph), 7.62-7.67 м (1H, Ph), 7.91-7.94 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 27.6 (CH, Ad), 36.2 (CH₂, Ad), 37.4 (CH₂, Ad), 47.6 (C, Ad), 60.3 (CH₂), 128.7 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 134.0 (CH, Ph), 139.6 (C, Ph), 202.9 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₈H₂₂O₃S, %: C 67.89, H 6.96, S 10.07. Найдено, %: C 67.81, H 7.05, S 10.11.

3.2.3.2 Синтез β-кетосульфоксидов

К суспензии 1.00 моль *t*-BuOK в 150 мл ДМСО добавляли по каплям раствор 1.00 моль сложного эфира **130а-г** в ДМСО, перемешивали при 70°С

в течение 2 ч, после чего выливали в смесь 300 мл 10%-ной соляной кислоты и льда. Продукт реакции экстрагировали хлороформом (5×100 мл). Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Соединения (**132а-г**) очищали перекристаллизацией из смеси Et₂O/CHCl₃ (10:1).

2-(Метилсульфинил)-1-фенилэтанон (132а). Выход: 49%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 84-85°С (лит. 84-85°С, [296]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3055 (сл.), 2940 (сл.), 2893 (сл.), 1674 (о.с.), 1597 (ср.), 1578 (ср.), 1454 (ср.), 1420 (ср.), 1377 (ср.), 1327 (ср.), 1292 (ср.), 1200 (ср.), 1188 (ср.), 1026 (с.), 995 (ср.), 972 (с.), 934 (ср.), 752 (с.), 687 (с.), 633 (сл.), 563 (сл.). Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ , м.д.: 2.76 с (3H, CH₃), 4.29 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 14.4 Гц), 4.47 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 14.4 Гц), 7.48-7.52 м (2H, Ph), 7.61-7.65 м (1H, Ph), 7.95-7.98 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 39.6 (CH₃), 62.2 (CH₂), 128.9 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 134.6 (CH, Ph), 136.0 (C, Ph), 192.1 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₉H₁₀O₂S, %: C 59.32, H 5.53, S 17.59. Найдено, %: C 59.27, H 5.59, S 17.64.

2-(Метилсульфинил)-1-(4-хлорфенил)этанон (1326). Выход: 52%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 118-121°С (лит. 118°С, [451]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3038 (сл.), 3001 (сл.), 2988 (сл.), 2924 (сл.), 1674 (о.с.), 1587 (о.с.), 1570 (с.), 1491 (сл.), 1410 (с.), 1300 (с.), 1275 (о.с.), 1240 (ср.), 1202 (сл.), 1182 (сл.), 1130 (ср.), 1092 (о.с.), 1043 (о.с.), 1026 (о.с.), 1011 (о.с.), 961 (о.с.), 916 (ср.), 845 (о.с.), 766 (о.с.), 689 (сл.), 530 (с.), 474 (с.). Вычислено для С₉H₉ClO₂S, %: С 49.89, H 4.19, S 14.80. Найдено, %: С 49.81, H 4.27, S 14.85.

1-(4-Бромфенил)-2-(метилсульфинил)этанон (132в). Выход: 55%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 128-129°С (лит. 128-128.5°С, [452]). ИК спектр (КВг), см⁻¹: 3001 (сл.), 2986 (сл.), 2924 (сл.), 1674 (о.с.), 1587 (о.с.), 1566 (с.), 1485 (сл.), 1408 (с.), 1298 (с.), 1279 (о.с.), 1182 (сл.), 1128 (сл.), 1070 (о.с.), 1042 (о.с.), 1026 (о.с.), 961 (о.с.), 916 (ср.), 843 (с.), 754 (с.), 687 (сл.), 642 (сл.), 563 (сл.), 513 (сл.), 467 (ср.), 438 (сл.). Вычислено для С₉H₉BrO₂S, %: С 41.39, Н 3.47, S 12.28. Найдено, %: С 41.31, Н 3.52, S 12.34.

2-(Метилсульфинил)-1-(4-метоксифенил)этанон (132г). Выход: 47%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 101-103°С (лит. 101-102°С, [452]). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3046 (сл.), 3021 (сл.), 2967 (сл.), 2943 (ср.), 2903 (сл.), 2841 (сл.) 1665 (о.с.), 1599 (о.с.), 1574 (ср.), 1512 (ср.), 1464 (ср.), 1452 (ср.), 1443 (ср.), 1420 (ср.), 1368 (ср.), 1331 (о.с.), 1310 (с.), 1290 (сл.), 1267 (о.с.), 1207 (ср.), 1173 (о.с.), 1146 (сл.), 1119 (сл.), (ср.), 1032 (о.с.), 1011 (с.), 993 (с.), 980 (с.), 951 (сл.), 932 (сл.), 824 (о.с.), 586 (с.), 559 (с.). Вычислено для С₁₀H₁₂O₃S, %: С 56.58, H 5.70, S 15.11. Найдено, %: С 56.51, H 5.76, S 15.17.

1-Фенил-2-фенилсульфинилэтанон (рацемический) (152). К раствору 7.00 г (30.7 ммоль) 1-фенил-2-(фенилтио)этанона **128а** в 50 мл уксусной кислоты добавляли по каплям при перемешивании 3.7 мл 30%-ного водного раствора H_2O_2 . После этого реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 5 ч. Выливали в 150 мл воды, уксусную кислоту нейтрализовали добавлением NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Продукт очищали перекристаллизацией из смеси этилацетат/циклогексан 1:4. Выход: 6.80 г (91%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 70-71°С (лит. 70-71°С, [296]). Вычислено для $C_{14}H_{12}O_2S$, %: С 68.83, H 4.95, S 13.12. Найдено, %: С 68.75, H 5.02, S 13.18.

(**R**)-1-Фенил-2-фенилсульфинилэтанон (152). К раствору 5.00 г (21.9 ммоль) 1-фенил-2-(фенилтио)этанона **128а** в 100 мл CH₂Cl₂ в атмосфере аргона добавляли 3.10 г (10.9 ммоль) Ті(OPr-i)₄ и 35.4 г (172 ммоль) (2R,3R)диэтилтартрата. Реакционную смесь охлаждали до -20°С и выдерживали 20 мин. Затем добавляли по каплям 3.0 г (23.3 ммоль) 70%-ного t-BuOOH в 10 мл CH₂Cl₂. По окончании прибавления температуру медленно поднимали до комнатной и перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), органический слой отделяли, а водный экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, упаривали в Продукт очищали перекристаллизацией из смеси вакууме. этилацетат/циклогексан 1:4. Выход: 1.39 г (26%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 100-102°С. [а]_D²⁰ +183.5 (с 1.0, СНСІ₃) (лит. [а]_D²⁸ +161.7 [453, 454]). Спектр ИК, см⁻¹: 2966 (cp.), 2924 (cp.), 1668 (o.c.), 1597 (cp.), 1580 (cp.), 1443 (c.), 1418 (cp.), 1308 (сл.), 1279 (о.с.), 1227 (сл.), 1182 (сл.), 1145 (о.с.), 1047 (о.с.), 1029 (с.), 1005 (o.c.), 802 (cp.), 752 (c.), 745 (c.), 718 (o.c.), 677 (o.c.), 646 (cp.), 538 (cp.), 503 (о.с.), 467 (о.с.), 430 (с.), 407 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), *б*, м.д.: 4.29 д (1H, CH₂SO, ²*J*_{HH} 14.2 Гц), 4.56 д (1H, CH₂SO, ²*J*_{HH} 14.2 Гц), 7.42-7.87 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 66.1 (CH₂), 124.4 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 129.4 (CH, Ph), 131.7 (CH, Ph), 134.2 (CH, Ph), 136.1 (C, Ph), 143.4 (C, Ph), 191.4 (C=O). Вычислено для C₁₄H₁₂O₂S, %: C 68.83, H 4.95, S 13.12. Найдено, %: C 68.71, H 4.98, S 13.19.

3.2.3.3 Синтез β-кетофосфонатов

Общая методика синтеза метоксикарбонилгидразонов α-бромкетонов (157а-е). Метилгидразинкарбоксилат 156 (1.00 моль) и α-бромкетон 155а-е (1.30 моль) растворяли при перемешивании в смеси 870 мл толуола и 615 мл

MeOH и перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выдерживали при 5°C 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-фенилэтанона (157а). Выход: 55%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 127-129°С (EtOAc). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3062, 2943,1740, 1710, 1553, 1010. Вычислено для C₁₀H₁₁BrN₂O₂, %: С 44.30, Н 4.09, N 10.33. Найдено, %: С 44.25, Н 4.14, N 10.37.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-(2-метоксифенил)этанона (1576). Выход: 38%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 132-136°С (ЕtOAc). Спектр ИК, см⁻¹: 3227 (сл.), 3171 (сл.), 3125 (сл.), 2959 (сл.), 2837 (сл.), 1693 (о.с.), 1616 (ср.), 1597 (ср.), 1580 (ср.), 1489 (ср.), 1472 (с.), 1452 (с.), 1431 (ср.), 1368 (с.), 1304 (ср.), 1290 (ср.), 1273 (ср.), 1246 (о.с.), 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.). Вычислено для С₁₁H₁₃BrN₂O₃, %: С 43.87, Н 4.35, N 9.30. Найдено, %: С 43.81, H 4.41, N 9.38.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-(3-метоксифенил)этанона (157в). Выход: 42%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 145-147°С (EtOAc). Вычислено для С₁₁H₁₃BrN₂O₃, %: С 43.87, H 4.35, N 9.30. Найдено, %: С 43.80, H 4.43, N 9.36.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанона (157г). Выход: 43%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 131-132°С (ЕtOAc). Спектр ИК, см⁻¹: 3223 (сл.), 3171 (сл.), 3128 (сл.), 2959 (сл.), 2928 (сл.), 2832 (сл.), 1707 (о.с.), 1694 (о.с.), 1605 (ср.), 1596 (ср.), 1514 (ср.), 1495 (сл.), 1470 (о.с.), 1452 (о.с.), 1414 (сл.), 1364 (с.), 1304 (о.с.), 1252 (о.с.), 1202 (ср.), 1179 (с.), 1150 (ср.), 1126 (с.), 1067 (о.с.), 1034 (ср.), 1014 (с.), 916 (сл.), 885 (сл.), 833 (о.с.), 812 (ср.), 797 (ср.), 750 (ср.), 687 (ср.), 658 (ср.), 608 (с.), 556 (с.), 534 (о.с.), 501 (ср.), 422 (ср.), 413 (о.с.). Вычислено для С₁₁H₁₃BrN₂O₃, %: С 43.87, H 4.35, N 9.30. Найдено, %: С 43.81, H 4.39, N 9.39.

Метоксикарбонилгидразон 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона (157д). Выход: 80%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 162-165°С (ЕtOAc). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 2997, 2953, 1742, 1713, 1549, 1012. Вычислено для C₁₀H₁₀Br₂N₂O₂, %: С

см¹: 2997, 2953, 1742, 1713, 1549, 1012. Вычислено для С₁₀H₁₀Br₂N₂O₂, %: С 34.32, H 2.88, N 8.00. Найдено, %: С 34.27, H 2.93, N 8.06.

Метоксикарбонилгидразон 1-адамантил-2-бромэтанона (157е). Выход: 72%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 193-194°С (ЕtOAc). Спектр ИК, см⁻¹: 3231 (сл.), 3063 (сл.), 2922 (с.), 2909 (с.), 2891 (с.), 1734 (с.), 1707 (о.с.), 1607 (сл.), 1545 (о.с.), 1460 (ср.), 1447 (ср.), 1342 (сл.), 1279 (сл.), 1246 (о.с.), 1204 (ср.), 1155 (ср.), 1119 (сл.), 1067 (с.), 1005 (с.), 991 (с.), 970 (ср.), 899 (сл.), 868 (сл.), 770 (ср.), 718 (сл.), 689 (сл.), 625 (ср.), 584 (ср.), 548 (ср.), 527 (ср.). Вычислено

для C₁₄H₂₁BrN₂O₂, %: C 51.07, H 6.43, N 8.51. Найдено, %: C 50.98, H 6.49, N 8.56.

Общая методика синтеза метоксикарбонилгидразонов βкетофосфонатов (159а-е). К кипящему раствору триметилфосфита 158 (1.00 моль) в 625 мл толуола добавляли в атмосфере аргона небольшими порциями метоксикарбонилгидразон α-бромкетона 157а-е (0.88 моль) в течение 40 мин. После прибавления всего необходимого количества гидразона продолжали перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали. Образовавшийся осадок фосфоната 159а-е отфильтровывали и промывали небольшим количеством толуола, сушили на воздухе.

Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-фенилэтилиден]гидразинкарбоксилат (159а) получен с выходом 83%. Вычислено для C₁₂H₁₇N₂O₅P, %: C 48.00, H 5.71, N 9.33. Найдено, %: C 47.91, H 5.79, N 9.36.

Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-(2-метоксифенил)этилиден]гидразинкарбоксилат (159б) получен с выходом 65%. Спектр ИК, см⁻¹: 3021 (сл.), 2953 (сл.), 2849 (сл.), 1748 (с.), 1721 (с.), 1599 (сл.), 1580 (сл.), 1489 (с.), 1458 (с.), 1437 (с.), 1360 (ср.), 1304 (ср.), 1238 (о.с.), 1182 (с.), 1113 (сл.), 1018 (о.с.), 966 (с.), 878 (ср.), 841 (ср.), 802 (с.), 756 (с.), 732 (с.), 608 (ср.), 509 (с.). Вычислено для С₁₃H₁₉N₂O₆P, %: С 47.28, Н 5.80, N 8.48. Найдено, %: С 47.15, Н 5.91, N 8.56.

Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-(3-метоксифенил)этилиден]гидразинкарбоксилат (159в) получен с выходом 62%. 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-(4-метоксифенил)этилиден]гидразинкарбоксилат (159г) получен с выходом 73%. Спектр ИК, см⁻¹: 3176 (сл.), 3017 (сл.), 2959 (сл.), 2909 (сл.), 2855 (сл.), 1739 (с.), 1610 (ср.), 1544 (ср.), 1510 (ср.), 1443 (ср.), 1414 (сл.), 1398 (ср.), 1325 (ср.), 1298 (сл.), 1240 (о.с.), 1211 (с.), 1175 (о.с.), 1020 (о.с.), 995 (о.с.), 966 (с.), 880 (ср.), 851 (сл.), 831 (с.), 775 (ср.), 758 (ср.), 673 (ср.), 631 (ср.), 583 (ср.), 532 (ср.), 495 (с.), 420 (ср.). Вычислено для С₁₃H₁₉N₂O₆P, %: С 47.28, Н 5.80, N 8.48. Найдено, %: С 47.21, Н 5.89, N 8.56.

Метил-2-[2-(диметоксифосфорил)-1-(4-бромфенил)этилиден]гидразинкарбоксилат (159д) получен получен с выходом 76%. Вычислено для C₁₂H₁₆BrN₂O₅P, %: C 38.01, H 4.25, N 7.39. Найдено, %: C 37.92, H 4.31, N 7.44.

Метил-2-[1-(адамантан-1-ил)-2-(диметоксифосфорил)этилиден]гидразинкарбоксилат (159е) получен с выходом 80%. Вычислено для C₁₆H₂₇N₂O₅P, %: C 53.62, H 7.59, N 7.82. Найдено, %: C 53.57, H 7.62, N 7.91. Общая методика синтеза β -кетофосфонатов (160а-е). К 10.0 ммоль соединения 159а-е в 6 мл ацетона добавляли 6 мл 3М соляной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 3.5 ч. Ацетон упаривали в вакууме, и продукт экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме.

Диметил(2-оксо-2-фенилэтил)фосфонат (160а). Выход: 99%. Светложелт. масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.57 д (2H, CH₂, ²J_{HP} 22.7 Гц), 3.68 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.2, Гц), 7.36-7.41 м (2H, Ph), 7.48-7.53 м (1H, Ph), 7.90-7.93 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 37.5 д (CH₂, ¹J_{CP} 130.6 Гц), 53.2 д (CH₃O, ²J_{CP} 1.9 Гц), 128.7 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 133.8 (CH, Ph), 136.4 (C, Ph), 191.8 (<u>C</u>=O). 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-(2-метоксифенил)-2-оксоэтил]фосфонат (1606). Выход: 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, CH₃O, ³J_{HP} 11.2, Гц), 3.78 д (2H, CH₂, ²J_{HP} 21.5 Гц), 3.89 с (3H, CH₃O), 6.92-6.98 м (2H, аром.), 7.45 дт (1H, аром., ⁴J_{HH} 1.8 Гц, ³J_{HH} 7.9 Гц), 7.69 дд (1H, аром., ⁴J_{HH} 1.6 Гц, ³J_{HH} 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 41.2 д (CH₂, ¹J_{CP} 131.6 Гц), 52.9 д (CH₃O, ²J_{CP} 1.9 Гц), 55.7 с (CH₃O), 111.7 с (CH, аром.), 120.9 с (CH, аром.), 127.4 д (С, аром., ³J_{CP} 3.4 Гц), 131.0 с (CH, аром.), 134.6 с (CH, аром.), 158.8 с (С, аром.), 193.4 д (<u>C</u>=O, ²J_{CP} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 24.79. Вычислено для C₁₁H₁₅O₅P, %: C 51.17, H 5.86. Найдено, %: C 51.09, H 5.92.

Диметил[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил]фосфонат (160в). Выход: 95%. Светло-желт. масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.36 д (2H, CH₂, ²J_{HP} 22.7 Гц), 3.52 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.2 Гц), 3.67 с (3H, CH₃O), 6.95-7.02 м (1H, CH), 7.31-7.38 м (2H, CH), 7.44-7.55 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 36.2 д (CH₂, ¹J_{CP} 129.6 Гц), 53.3 д (CH₃O, ²J_{CP} 5.7 Гц), 54.3 с (CH₃O), 113.0 с (CH, аром.), 121.3 с (CH, аром.), 123.6 с (CH, аром.), 133.1 с (CH, аром.), 137.1 (С, аром.), 161.2 (С, аром.), 192.5 д (<u>C</u>=O, ²J_{CP} 5.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.87. Вычислено для C₁₁H₁₅O₅P, %: C 51.17, H 5.86. Найдено, %: C 51.11, H 5.93.

Диметил[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]фосфонат (160г). Выход: 95%. Светло-желт. масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3007 (сл.), 2955 (сл.), 2845 (сл.), 1667 (с.), 1597 (с.), 1574 (ср.), 1512 (ср.), 1460 (ср.), 1421 (ср.), 1315 (ср.), 1283 (ср.), 1250 (о.с.), 1173 (с.), 1134 (ср.), 1113 (ср.), 1053 (с.), 1020 (о.с.), 989 (о.с.), 878 (ср.), 829 (с.), 799 (о.с.), 721 (ср.), 644 (сл.), 631 (сл.), 567 (с.), 517 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.39 д (2H, CH₂, ²J_{HP} 22.7 Гц), 3.54 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.2 Гц), 3.63 с (3H, CH₃O), 6.71 д (2H, аром., ³J_{HH} 9.0 Гц), 7.75 д (2H, аром., ³J_{HH} 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 36.5 д (CH₂, ¹J_{CP} 129.6 Гц), 53.5 д (CH₃O, ²J_{CP} 5.7 Гц), 54.4 с (CH₃O), 113.8 с (CH, аром.), 129.3 д (С, аром., ³J_{CP} 2.9 Гц), 131.3 с (CH, аром.), 164.0 с (С, аром.), 190.0 д (C=O, ²J_{CP} 5.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.87. Вычислено для C₁₁H₁₅O₅P, %: C 51.17, H 5.86. Найдено, %: C 51.07, H 5.89.

Диметил[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]фосфонат (160д). Выход: 96%. Светло-желт. масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.59 (2H, CH₂, ²J_{HP} 22.7 Гц), 3.76 (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 7.59-7.62 м (2H, аром.), 7.84-7.87 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 37.7 д (CH₂, ¹J_{CP} 130.6 Гц), 53.3 д (CH₃O, ²J_{CP} 3.8 Гц), 129.4 с (C-Br), 130.6 с (CH, аром.), 132.1 с (CH, аром.), 135.1 д (С, аром., ³J_{CP} 1.9 Гц), 190.9 д (C=O, ²J_{CP} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 22.89. Вычислено для C₁₀H₁₂BrO₄P, %: С 39.11, Н 3.94. Найдено, %: С 39.07, Н 4.02.

Диметил[2-оксо-2-(адамантан-1-ил)этил]фосфонат (160е). Выход: 90%. Светло-желт. масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.57-1.68 м (6H, Ad), 1.73-1.74 м (6H, Ad), 1.97 уш.с (3H, Ad), 3.06 д (2H, CH₂, ²J_{HP} 21.6 Гц), 3.70 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.8 с (CH, Ad), 34.4 д (CH₂, ¹J_{CP} 136 Гц), 36,4 с (CH₂, Ad), 37.8 с (CH₂, Ad), 47.5 д (C, Ad, ³J_{CP} 3.8 Гц), 53.0 д (CH₃O, ²J_{CP} 4.8 Гц), 207.0 д (C=O, ²J_{CP} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 25.14. Вычислено для C₁₄H₂₃O₄P, %: C 58.73, H 8.10. Найдено, %: C 58.65, H 8.13.

Диметил-(2-оксопропил)фосфонат (160ж). Выход: 46%. Бесцв. жидк.; т. кип. 128-135°С (15 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH₃), 3.08 д (2H, CH₂, ²J_{HP} 21.2 Гц), 3.76 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 31.5 с (CH₃), 42.3 д (CH₂, ¹J_{CP} 126.8 Гц), 53.2 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 199.8 д (C=O, ²J_{CP} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.04. Вычислено для C₅H₁₁O₄P, %: C 36.15, H 6.67. Найдено, %: C 36.08, H 6.72.

Метоксикарбонилгидразон О-метил-(2-оксо-2-фенилэтил)фенилфосфината (1593). К кипящему раствору 7.3 г (4.30 ммоль) диметилфенилфосфонита 162 в 58 мл толуола добавляли в атмосфере аргона небольшими порциями 10.5 г (3.90 ммоль) гидразона 157а в течение 40 мин. После прибавления всего необходимого количества гидразона продолжали перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали. Твердый фосфинат **1593** отфильтровывали и промывали небольшим количеством толуола, сушили на воздухе. Выход 9.0 г (67%). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.37 дд (1H, CH₂, ²J_{HH} 14.7 Гц, ²J_{HP} 19.0 Гц), 3.53 дд (1H, CH₂, ²J_{HH} 14.7 Гц, ²J_{HP} 19.0 Гц), 3.67 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.2 Гц), 3.85 с (3H, CH₃), 7.22-7.28 м (3H, Ph), 7.42-7.47 м (2H, Ph), 7.53-7.58 м (3H, Ph), 7.74-7.79 м (2H, Ph), 10.53 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м. д.: 32.8 д (CH₂, ¹J_{CP} 92.5 Гц), 52.3 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 10.2 Гц), 52.9 с (<u>C</u>H₃O-CO), 126.6 с (CH, Ph), 128.28 д (C, Ph, ¹J_{CP} 130.0 Гц), 128.34 с (CH, Ph), 129.15 с (CH, Ph), 129.22 д (CH, Ph, ²J_{CP} 37.0 Гц), 131.8 д (CH, Ph, ³J_{CP} 10.0 Гц), 133.5 д (CH, Ph, ⁴J_{CP} 3.0 Гц), 137.4 д (C, Ph, ⁴J_{CP} 4.0 Гц), 144.9 д (C=N, ²J_{CP} 10.5 Гц), 155.9 с (C=O). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м. д.: 42.17. Вычислено для C₁₇H₁₉N₂O₄P, %: C 58.96, H 5.53, N 8.09. Найдено, %: C 58.74, H 5.61, N 8.07.

О-Метил-(2-оксо-2-фенилэтил)фенилфосфинат (1603). К 8.00 г (23.0 ммоль) гидразона **1593** в 13 мл ацетона добавляли 13 мл 3М соляной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 3.5 ч. Ацетон упаривали в вакууме, и продукт экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Выход: 94%. Светло-желт. масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.62 д (3H, CH₃, ³J_{HP} 11.4 Гц), 3.75 дд (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.5 Гц, ²J_{HP} 20.0 Гц), 7.34-7.42 м (4H, Ph), 7.47-7.51 м (2H, Ph), 7.69-7.75 м (2H, Ph), 7.87-7.90 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м. д.: 42.6 д (CH₂, ¹J_{CP} 86.8 Гц), 51.8 д (CH₃O, ²J_{CP} 3.8 Гц), 128.6 с (CH, Ph), 128.8 д (CH, Ph, ³J_{CP} 11.0 Гц), 132.9 д (CH, Ph, ⁴J_{CP} 3.0 Гц), 137.6 с (C, Ph), 192.1 д (C=O, ²J_{CP} 5 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м. д.: 36.98. Вычислено для C₁₅H₁₅O₃P, %: C 65.69, H 5.51. Найдено, %: C 65.74, H 5.53.

3.3 Синтез хиральных азотсодержащих лигандов

Общая методика синтеза лигандов L1-L8. К раствору 8.8 ммоль (1R,2R)-CHXN в 10 мл МеОН добавляли 19.3 ммоль соответствующего альдегида 2а-ж. Реакционную смесь кипятили 15 ч. Затем охлаждали. В случае альдегидов 2а,в,ж происходило образование кристаллических осадков бисазометинов За,в,ж, которые отфильтровывали и восстанавливали NaBH₄. В остальных случаях непосредственно к реакционной смеси добавляли небольшими порциями при постоянном перемешивании 19.3 ммоль NaBH₄. МеОН упаривали под вакуумом, остаток разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×25 мл). Экстракт сушили над K₂CO₃, растворитель упа-
ривали под вакуумом. В случае необходимости проводили дополнительную очистку полученных диаминов **2а-ж** через гидрохлориды.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Дибензилциклогексан-1,2-диамин (L1). Выход: 57%; бесцв. тв.; $[\alpha]_D^{20}$ -81.6 (лит. [229] $[\alpha]_D^{20}$ -83.0 (*с* 1.2, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3298, 2924, 2853, 1448, 729. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.00-1.16 м (2H), 1.18-1.29 м (2H), 1.67-1.80 м (2H), 2.13-2.21 м (2H), 2.26-2.35 м (2H), 3.68 д (2H, <u>CH₂N</u>, ²*J*_{HH} 13.2 Гц), 3.93 д (2H, <u>CH₂N</u>, ²*J*_{HH} 13.2 Гц), 7.16-7.37 м (10H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 25.0 (CH₂), 31.4 (CH₂), 50.7 (<u>C</u>H₂N), 60.7 (<u>C</u>HN), 126.9 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 140.7 (C, Ph). Массспектр, *m*/*z* (*I*_{0TH}, %): 294 [M]⁺, 203 (22), 189 (26), 186 (18), 146 (16), 106 (43), 91 (100).). Вычислено для C₂₀H₂₆N₂, %: С 81.59, Н 8.90, N 9.51. Найдено, %: С 81.49, Н 8.94, N 9.57.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(2-фторбензил)циклогексан-1,2-диамин (L2). Выход: 43%. Светло-желтое масло. [α]_D²⁰ -72.9. Спектр ИК, см⁻¹: 3279 (сл.), 2934 (сл.), 2857 (сл.), 1616 (сл.), 1585 (сл.), 1489 (с.), 1450 (с.), 1229 (с.), 1175 (сл.), 1151 (сл.), 1111 (ср.), 1090 (ср.), 1038 (сл.), 972 (ср.), 932 (с.), 889 (ср.), 837 (сл.), 820 (с.), 783 (ср.), 768 (ср.), 758 (ср.), 745 (о.с.), 696 (ср.), 611 (сл.), 563 (сл.), 480 (сл.), 461 (сл.), 434 (ср.), 419 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.99-1.23 м (4H, CH₂), 1.68 м (2H, CH), 2.08 м (4H, CH₂), 2.23 уш.с (2H, NH), 3.71 д (2H, <u>CH₂N</u>, ²*J*_{HH} 13.6 Гц), 3.90 д (2H, <u>CH₂N</u>, ²*J*_{HH} 13.6 Гц), 6.94 т (1H, *J* 9.5 Гц), 7.02 т (1H, ³*J*_{HH} 7.5 Гц), 7.14 м (2H, аром.), 7.33 т (2H, аром., ³*J*_{HH} 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 24.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 43.8 (<u>CH₂N</u>), 60.5 (<u>CHN</u>), 114.6 д (CH, аром., ²*J*_{CF} 20.0 Гц), 123.6 д (CH, аром., ⁴*J*_{CF} 4.4 Гц), 127.6 д (CH, аром., ³*J*_{CF} 20.0 Гц), 128.1 д (CH, аром., ³*J*_{CF} 7.2 Гц), 129.8 д (С, аром., ²*J*_{CF} 7.2 Гц), 160.8 д (С, аром., ¹*J*_{CF} 260.5 Гц). Вычислено для C₂₀H₂₄F₂N₂, %: С 72.70, H 7.32, N 8.48. Найдено, %: С 72.65, H 7.39, N 8.52.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(4-хлорбензил)циклогексан-1,2-диамин (L3). Выход: 55%. Светло-желтое масло. $[\alpha]_D^{20}$ -64.7 (лит. [229] $[\alpha]_D^{20}$ -64.7 (*c* 1.2, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3264 (сл), 2932 (сл), 2860 (сл), 1597 (сл), 1576 (сл), 1495 (с), 1450 (с), 1408 (сл), 1348 (сл.), 1148 (сл.), 1094 (о.с.), 1063 (ср.), 1040 (сл.), 1013 (ср.), 976 (ср.), 937 (с.), 912 (ср.), 895 (с.), 880 (о.с.), 847 (сл.), 837 (сл.), 797 (о.с.), 714 (сл.), 658 (о.с.), 594 (сл.), 571 (сл.), 534 (сл.), 507 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.97-1.11 м (2H), 1.18-1.27 м (2H), 1.71-1.76 м (2H), 2.12-2.17 м (2H), 2.24-2.28 м (2H), 3.64 д (2H, ²*J*_{HH} 13.4 Гц), 3.88 д (2H, ²*J*_{HH} 13.4 Гц), 7.25 д (4H, ³*J*_{HH} 8.4 Гц), 7.29 д (4H, ³*J*_{HH} 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 25.5 (CH₂), 32.0 (CH₂), 50.5 (<u>C</u>H₂N), 61.2 (<u>C</u>HN), 128.6 (CH, аром.), 129.5 (CH, аром.), 132.5 (С, аром.), 139.6 (С, аром.). Вычислено для С₂₀H₂4Cl₂N₂, %: С 66.12, Н 6.66, N 7.71. Найдено, %: С 66.02, Н 6.69, N 7.75. (1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(фуран-2-илметил)циклогексан-1,2-диамин (L4). Выход: 56%. Светло-желтое масло. (лит. [232] [α]_D²⁰ -42.5 (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3302, 2924, 2854, 1450, 1149, 1010, 732. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.90-1.00 м (2H), 1.05-1.11 м (2H), 1.56-1.64 м (2H), 1.90-1.94 м (2H), 2.10-2.18 м (2H), 3.61 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²*J*_{HH} 13.0 Гц), 3.75 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²*J*_{HH} 13.0 Гц), 6.07 дд (2H, H-4, фуран-2-ил, ³*J*_{HH} 3.4 Гц, ³*J*_{HH} 1.8 Гц), 6.16 д (2H, H-3, фуран-2-ил, ³*J*_{HH} 3.4 Гц), 7.20 дд (2H, H-5, фуран-2-ил, ³*J*_{HH} 3.4 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 24.9 (CH₂), 31.1 (CH₂), 43.3 (<u>CH</u>₂N), 60.4 (<u>C</u>HN), 106.8 (С-3, фуран-2-ил), 110.2 (С-4, фуран-2-ил), 141.6 (С-5, фуран-2-ил), 154.0 (С-2, фуран-2-ил). Вычислено для С₁₆H₂₂N₂O₂, %: С 70.04, H 8.08, N 10.21. Найдено, %: С 70.10, H 8.12, N 10.17.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(тиофен-2-илметил)циклогексан-1,2-диамин (L5). Выход: 55%. Светло-желтое тв.; т. пл. 71-73°С (лит. [232] т. пл. 70-72°С, $[\alpha]_D^{20}$ -76.8 (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3298, 2924, 2850, 1450, 1111, 694. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.01-1.05 м (2H), 1.20-1.25 м (2H), 1.70-1.74 м (2H), 2.05-2.15 м (2H), 2.26-2.30 м (2H), 3.88 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 14.2 Гц), 4.10 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 14.2 Гц), 6.90-6.94 м (4H, H-3, H-4, тиофен-2-ил), 7.18 дд (2H, H-5, тиофен-2-ил, ³J_{HH} 5.0 Гц, ⁴J_{HH} 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 25.1 (CH₂), 31.6 (CH₂), 45.6 (<u>C</u>H₂N), 60.5 (<u>C</u>HN), 124.3 (C-3, тиофен-2-ил), 124.5 (C-4, тиофен-2-ил), 126.6 (C-5, тиофен-2-ил), 145.2 (C-2, тиофен-2-ил). Вычислено для C₁₆H₂₂N₂S₂: C, 62.70, H, 7.24, N, 9.14, S, 20.92. Найдено, %: C, 62.77; H, 7.20; N, 9.17; S, 20.86.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(тиофен-З-илметил)циклогексан-1,2-диамин (L6). Выход: 56%. Светло-желтое тв. (лит. [232] т. пл. 70-72°С, $[\alpha]_D^{20}$ -76.3 (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3294, 2924, 2850, 1450, 1111, 856, 833, 770. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.00-1.10 м (2H), 1.19-1.25 м (2H), 1.65-1.74 м (2H), 2.04-2.15 м (2H), 2.22-2.27 м (2H), 3.68 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 13.9 Гц), 3.91 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 13.9 Гц), 7.04 д (2H, H-4, тиофен-3-ил, ³J_{HH} 5.0 Гц), 7.08-7.11 м (2H, H-2), 7.25 д (2H, H-5, тиофен-3-ил, ³J_{HH} 5.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 25.1 (CH₂), 31.6 (CH₂), 46.0 (<u>CH</u>₂N), 60.9 (<u>C</u>HN), 121.2 (C-2, тиофен-3-ил), 125.8 (C-5, тиофен-3-ил), 127.7 (C-4, тиофен-3-ил), 142.1 (C-3, тиофен-3-ил). Вычислено для C₁₆H₂₂N₂S₂, %: C, 62.70, H, 7.24, N, 9.14, S, 20.92. Найдено, %: C, 62.79; H, 7.18; N, 9.20; S, 20.83.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(1-адамантилметил)циклогексан-1,2-диамин (L7). Выход: 55%. Бесцв. тв.; т. пл. 151-152°С. [α]_D²⁰ +74.0 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3311 (сл.), 2895 (о.с.), 2845 (о.с.), 1449 (с.), 1360 (сл.), 1344 (сл.), 1152 (сл.), 1117 (ср.), 1096 (ср.), 1072 (сл.), 1051 (сл.), 851 (сл.), 808 (ср.), 750 (с.), 675 (ср.), 658 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 0.81-1.06 м (2H), 1.081.32 м (2Н), 1.36-1.80 м (28Н), 1.87-2.14 м (12Н), 2.46 д (2Н, ²*J*_{HH} 11.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м. д.: 25.2 (CH₂), 28.6 (CH, Ad), 31.8 (CH₂), 33.7 (CH₂, Ad), 37.3 (CH₂, Ad), 41.0 (C, Ad), 60.1 (<u>C</u>HN), 63.4 (<u>C</u>H₂N). Вычислено для C₂₈H₄₆N₂, %: С 81.89, Н 11.29, N 6.82. Найдено, %: С 81.72, Н 11.35, N 6.93.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Дифенилциклогексан-1,2-диамин (L8). Выход: 32%. [α]_D²⁰ +64.3 (*c* 0.5, C₆H₆) (лит. [α]_D²⁰ +66.3 [455]) Спектр ИК, см⁻¹: 3391 (сл.), 3049 (сл.), 3019 (сл.), 2924 (ср.), 2853 (сл.), 1597 (о.с.), 1495 (о.с.), 1449 (сл.), 1429 (ср.), 1358 (сл.), 1314 (с.), 1254 (с.), 1179 (сл.), 1153 (сл.), 1136 (сл.), 1098 (сл.), 1074 (сл.), 1028 (сл.), 991 (сл.), 953 (сл.), 870 (ср.), 745 (о.с.), 691 (о.с.), 552 (сл.), 496 (ср.), 418 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.21-1.24 м (2H), 1.32-1.47 м (2H), 1.76-1.79 м (2H), 2.33-2.36 м (2H), 3.17-3.21 м (2H), 3.89 уш.с (2H, NH), 6.61-6.63 м (4H, аром.), 6.69-6.73 м (2H, аром.), 7.15-7.19 м (4H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 24.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 57.3 (CH), 113.5 (CH, Ph), 117.6 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 147.8 (C, Ph). Вычислено для C₁₈H₂₂N₂, %: C 81.16, H 8.32, N 10.52. Найдено, %: C 81.07, H 8.39, N 10.54.

Общая методика синтеза имидазолидинов 7а-е. К раствору 4.87 ммоль (1R,2R)-DPEN 5 в 45 мл ацетона добавляли 25 мг TsOH и полученный раствор кипятили в течение 3 ч. Затем к раствору добавляли 14.6 ммоль безводного K₂CO₃, 0.983 ммоль KI и 9.83 ммоль замещенного бензилхлорида и смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали кипящим ацетоном, фильтрат упаривали в вакууме. Соединения 7а-е очищали перекристаллизацией из ацетона.

(4*R*,5*R*)-1,3-Дибензил-2,2-диметил-4,5-дифенилимидазолидин (7а). Выход: 69%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 144-145°С, $[\alpha]_D^{20}$ +94.6 (*c* 1.0, ацетон). Спектр ЯМР ¹Н (ацетон-*d*⁶) δ , м.д.: 1.14 с (6H, CH₃), 3.56 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 16.0 Гц), 3.77 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 16.0 Гц), 3.89 с (2H, CH), 7.08-7.29 м (20H, <u>Ph</u>). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-*d*⁶) δ , м.д.: 25.6 (CH₃), 51.4 (CH₂), 75.6 (CH), 79.5 (<u>C</u>(CH₃)₂), 126.5 (CH, Ph), 127.4 (CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 140.4 (C, Ph), 141.1 (C, Ph). Вычислено для C₃₁H₃₂N₂, %: С 86.07, Н 7.46, N 6.48. Найдено, %: С 86.22, Н 7.43, N 6.35.

(4*R*,5*R*)-2,2-Диметил-1,3-бис(4-метилбензил)-4,5-дифенилимидазолидин (76). Выход: 32%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 113-115°С. [α]_D²⁰ +88.0 (*c* 0.5, ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3026 (сл.), 2974 (сл.), 2922 (сл.), 2843 (сл.), 2793 (сл.), 1603 (сл.), 1514 (ср.), 1489 (сл.), 1452 (сл.), 1371 (ср.), 1356 (ср.), 1315 (ср.)., 1252 (ср.), 1207 (ср.), 1179 (ср.), 1082 (сл.), 1070 (сл.), 1020 (сл.), 961 (сл.), 831 (сл.), 799 (с.), 752 (с.), 696 (о.с.), 617 (сл.), 559 (сл.), 509 (сл.), 490 (с.), 478 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆) δ, м.д.: 1.19 с (6Н, СН₃), 2.05 с (6Н, СН₃), 3.56 с (4H, СН₂), 3.82 с (2H, CH), 6.89-6.91 м (4H, аром.), 6.97-7.01 м (2H, аром.), 7.02-7.07 м (4H, аром.), 7.17-7.19 м (4H, аром.), 7.24-7.27 м (4H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆) δ, м.д.: 20.81 (СН₃), 26.04 (СН₃), 51.53 (СН₂), 75.89 (СН), 79.59 (<u>С</u>(СН₃)₂), 127.38 (СН, аром.), 128.01 (СН, аром.), 128.57 (СН, аром.), 128.62 (СН, аром.), 128.95 (СН, аром.), 135.70 (С, аром.), 138.04 (С, аром.), 140.65 (С, аром.). Вычислено для C₃₃H₃₆N₂, %: С 86.04, Н 7.88, N 6.08. Найдено, %: С 86.14, Н 7.81, N 6.05.

(4*R*,5*R*)-2,2-Диметил-4,5-дифенил-1,3-бис(4-фторбензил)имидазолидин (7в). Выход: 41%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 119-121°С. [α]_D²⁰ +97.2 (*c* 0.5, acetone). Спектр ИК, см⁻¹: 3028 (сл.), 2970 (сл.), 2795 (сл.), 1603 (ср.), 1506 (о.с.), 1454 (ср.), 1373 (ср.), 1360 (ср.), 1254 (ср.), 1217 (о.с.), 1152 (с.), 1015 (ср.), 926 (сл.), 916 (сл.), 837 (с.), 812 (о.с.), 754 (о.с.), 690 (о.с.), 631 (сл.), 617 (ср.), 561 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (С₆D₆) δ , м.д.: 1.03 с (6H, CH₃), 3.34 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.6 Гц), 3.42 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.6 Гц), 3.70 с (2H, CH), 6.67-6.73 м (4H), 6.93-7.03 м (10H), 7.09-7.14 м (4H). Спектр ЯМР ¹³С (С₆D₆) δ , м.д.: 25.8 с (CH₃), 51.1 с (CH₂), 75.8 с (CH), 79.5 с (<u>C</u>(CH₃)₂), 114.6 д (CH, ²J_{CF} 22.0 Гц), 127.5 с (CH), 128.0 с (CH), 128.5 с (CH), 130.3 д (CH, ³J_{CF} 7.7 Гц), 136.5 д (С, ⁴J_{CF} 2.9 Гц), 140.1 с (С), 161.9 д (<u>C</u>-F, ¹J_{CF} 244.4 Гц). Вычислено для С₃₁H₃₀F₂N₂, %: С 79.46, H 6.45, N 5.98. Найдено, %: С 79.52, H 6.40, N 5.91.

(4*R*,5*R*)-2,2-Диметил-4,5-дифенил-1,3-бис(4-хлорбензил)имидазолидин (7г). Выход: 41%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 166-167°С. [α]_D²⁰ +109.2 (*c* 0.5, ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3030 (сл.), 2980 (сл.), 2845 (сл.), 2793 (сл.), 1601 (сл.), 1489 (с.), 1452 (ср.), 1369 (ср.), 1315 (ср.), 1238 (сл.), 1256 (ср.), 1215 (ср.), 1186 (ср.), 1171 (ср.), 1088 (с.), 1015 (с.), 962 (сл.), 862 (сл.), 835 (ср.), 808 (ср.), 794 (о.с.), 758 (с.), 698 (о.с.), 671 (ср.), 631 (ср.), 610 (ср.), 554 (ср.), 511 (с.). Спектр ЯМР ¹H (С₆D₆) δ , м.д.: 0.98 с (6H, CH₃), 3.29 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.6 Гц), 3.37 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.6 Гц), 3.68 с (2H, CH), 6.80-7.12 м (18H). Спектр ЯМР ¹³С (С₆D₆) δ , м.д.: 25.81 (CH₃), 51.17 (CH₂), 75.73 (CH), 79.46 (<u>C</u>(CH₃)₂), 127.55 (CH, аром.), 127.97 (CH, аром.), 128.03 (CH, аром.), 128.49 (CH, аром.), 130.17 (CH, аром.), 132.21 (<u>C</u>-Cl), 139.40 (С, аром.), 139.94 (С, аром.). Вычислено для С₃₁H₃₀Cl₂N₂, %: С 74.25, H 6.03, N 5.59. Найдено, %: С 74.31, H 5.96, N 5.52.

(4*R*,5*R*)-1,3-Бис(4-бромбензил)-2,2-диметил-4,5-дифенилимидазолидин (7д). Выход: 55%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 179-181°С. [α]_D²⁰ +102.2 (*c* 0.5, ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3030 (сл.), 2980 (сл.), 2845 (сл.), 2793 (сл.), 1601 (сл.), 1485 (с.), 1452 (ср.), 1369 (ср.), 1357 (ср.), 1315 (ср.), 1256 (ср.), 1213 (ср.), 1186 (ср.), 1171 (ср.), 1069 (с.), 1011 (о.с.), 962 (сл.), 862 (сл.), 831 (с.), 804 (ср.), 791 (о.с.), 758 (о.с.), 698 (о.с.), 658 (ср.), 635 (ср.), 602 (сл.), 552 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (С₆D₆) δ , м.д.: 0.96 с (6Н, СН₃), 3.26 д (2Н, СН₂, ²J_{HH} 14.6 Гц), 3.34 д (2H, СН₂, ²J_{HH} 14.6 Гц), 3.67 с (2H, СН), 6.84 д (4H, ³J_{HH} 8.2 Гц), 6.98 д (4H, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.07-7.17 м (10Н). Спектр ЯМР ¹³С (С₆D₆) δ , м.д.: 25.8 (СН₃), 51.2 (СН₂), 75.7 (СН), 79.5 (<u>С</u>(СН₃)₂), 120.3 (<u>С</u>-Вг), 127.6 (СН, аром.), 128.0 (СН, аром.), 128.5 (СН, аром.), 130.5 (СН, аром.), 130.9 (СН, аром.), 139.9 (С, аром.). Вычислено для С₃₁Н₃₀Вг₂N₂, %: С 63.07, Н 5.12, N 4.74. Найдено, %: С 63.14, Н 5.07, N 4.69.

(4*R*,5*R*)-1,3-Бис(4-иодбензил)-2,2-диметил-4,5-дифенилимидазолидин (7е). Выход: 59%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 189-191°С. $[\alpha]_D^{20}$ +86.6 (*c* 0.5, ацетон). Спектр ИК, см⁻¹: 3030 (сл.), 2982 (сл.), 2791 (сл.), 1600 (сл.), 1585 (сл.), 1566 (сл.), 1481 (ср.), 1452 (ср.), 1398 (сл.), 1367 (ср.), 1315 (ср.), 1256 (с.), 1213 (с.), 1184 (с.), 1070 (ср.), 1057 (ср.), 1026 (ср.), 1004 (о.с.), 962 (сл.), 947 (сл.), 914 (сл.), 831 (с.), 787 (о.с.), 758 (о.с.), 698 (о.с.), 653 (ср.), 629 (ср.), 503 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (С₆D₆) δ , м.д.: 0.95 с (6H, CH₃), 3.25 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.7 Гц), 3.32 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 14.7 Гц), 3.66 с (2H, CH), 6.72 д (4H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 6.98 д (4H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.07-7.10 м (6H), 7.34-7.37 м (4H). Спектр ЯМР ¹³С (С₆D₆) δ , м.д.: 25.8 (CH₃), 51.3 (CH₂), 75.7 (CH), 79.5 (СС(H₃)₂), 91.7 (С-I), 127.5 (CH, аром.), 128.0 (CH, аром.), 128.5 (CH, аром.), 130.8 (CH, аром.), 136.9 (CH, аром.), 139.9 (С, аром.), 140.6 (С, аром.). Вычислено для С₃₁H₃₀I₂N₂, %: С 54.40, H 4.42, N 4.09. Найдено, %: С 54.47, H 4.37, N 4.02.

Общая методика синтеза лигандов L9-L14. Раствор имидазолидина 7а-е (2.65 ммоль) в смеси 13 мл 10%-ной соляной кислоты и 26 мл уксусной кислоты кипятили в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, образовавшийся осадок гидрохлорида диамина L9-L14 отфильтровывают и обрабатывают насыщенным водным раствором NaOH. Диамин L9-L14 экстрагируют CH_2Cl_2 (3×25 мл). Экстракт сушат над K_2CO_3 и растворитель упаривают в вакууме.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Дибензил-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин (L9). Выход: 64%. Бесцв. тв.; $[\alpha]_D^{20}$ -24.3 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3313 (сл.), 3028 (сл.), 2890 (с.), 1601 (сл.), 1443 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.29 с (2H, NH), 3.54 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 12.0 Гц), 3.73 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 12.0 Гц), 3.77 с (2H, CH), 7.09-7.40 м (20H, Ph). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 51.5 (<u>C</u>H₂N), 68.5 (<u>C</u>HN), 126.9 (CH, Ph), 127.1 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 140.7 (C, Ph), 141.30 (C, Ph). Вычислено для C₂₈H₂₈N₂, %: C 85.67, H 7.19, N 7.14. Найдено, %: C 85.53, H 7.22, N 7.25.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(4-метилбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин (L10). Выход: 89%. Бесцв. тв.; т. пл. 67-70°С. [α]_D²⁰ -29.4 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3313 (сл.), 3024 (сл.), 2920 (сл.), 1514 (сл.), 1490 (сл.), 1452 (с.), 1217 (сл.), 1199 (сл.), 1103 (ср.), 1072 (сл.), 1020 (сл.), 914 (сл.), 870 (сл.), 849 (сл.), 802 (ср.), 750 (о.с.), 696 (о.с.), 608 (ср.), 590 (ср.), 567 (ср.), 480 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.28 уш. с (2H, NH), 2.34 с (6H, CH₃), 3.44 д (2H, <u>CH₂N</u>, ²J_{HH} 13.1 Гц), 3.62 д (2H, <u>CH₂N</u>, ²J_{HH} 13.1 Гц), 3.70 с (2H, CH), 7.03-7.06 м (4H), 7.09-7.18 м (14H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 21.21 (CH₃), 51.14 (<u>C</u>H₂N), 68.41 (<u>C</u>HN), 126.94 (CH, аром.), 128.02 (CH, аром.), 128.10 (CH, аром.), 128.14 (CH, аром.), 129.08 (CH, аром.), 136.37 (С, аром.), 137.67 (С, аром.), 141.37 (С, аром.). Вычислено для С₃₀H₃₂N₂, %: С 85.67, H 7.67, N 6.66. Найдено, %: С 85.75, H 7.61, N 6.64.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(4-фторбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин (L11). Выход: 73%. Бесцв. тв.; т. пл. 65-67°С. $[\alpha]_D^{20}$ -29.1 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3345 (сл.), 3327 (сл.), 3028 (сл.), 2882 (сл.), 2828 (сл.), 2760 (сл.), 1601 (ср.), 1508 (о.с.), 1454 (ср.), 1433 (ср.), 1346 (сл.), 1308 (сл.), 1219 (о.с.), 1155 (ср.), 1113 (ср.), 1072 (ср.), 1063 (ср.), 1028 (сл.), 1016 (сл.), 978 (сл.), 916 (сл.), 856 (ср.), 841 (ср.), 833 (ср.), 820 (о.с.), 756 (о.с.), 694 (о.с.), 648 (ср.), 600 (о.с.), 554 (ср.), 544 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.47 уш. с. (2H, NH), 3.46 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 13.3 Гц), 3.64 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 13.3 Гц), 3.70 с (2H, CH), 6.93-6.99 м (4H), 7.04-7.07 м (4H), 7.14-7.20 м (10H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 50.6 с (<u>CH</u>₂N), 68.2 с (<u>C</u>HN), 115.2 д (CH, аром., ²J_{CF} 21.1 Гц), 127.2 с (CH, аром.), 128.0 с (CH, аром.), 128.2 с (CH, аром.), 129.7 д (CH, аром., ³J_{CF} 7.7 Гц), 136.1 с (С, аром.), 140.9 с (С, аром.), 162.0 д (<u>C</u>-F, аром., ¹J_{CF} 244.4 Гц). Вычислено для C₂₈H₂₆F₂N₂, %: С 78.48, Н 6.12, N 6.54. Найдено, %: С 78.54, Н 6.08, N 6.49.

(**1***R*,**2***R*)-**N**,**N**'-Бис(4-хлорбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин (L12). Выход: 65%. Светло-желтое масло. [α]_D²⁰ -44.1 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3312 (сл.), 3026 (сл.), 2974 (сл.), 2897 (сл.), 2826 (сл.), 1599 (сл.), 1489 (с.), 1452 (с.), 1406 (ср.), 1362 (сл.), 1263 (сл.), 1233 (сл.), 1200 (ср.), 1088 (с.), 1015 (с.), 978 (сл.), 914 (сл.), 870 (сл.), 847 (ср.), 831 (ср.), 806 (с.), 795 (с.), 758 (с.), 738 (ср.), 696 (о.с.), 673 (ср.), 633 (ср.), 609 (сл.), 578 (ср.), 551 (сл.), 521 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 2.36 уш. с (2H, NH), 3.45 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²*J*_{HH} 13.7 Гц), 3.64 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²*J*_{HH} 13.7 Гц), 3.68 с (2H, CH), 7.02-7.06 м (4H), 7.11-7.18 м (10H), 7.23-7.27 м (4H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 50.7 (<u>C</u>H₂N), 68.2 (<u>C</u>HN), 127.2 (CH, аром.), 128.0 (CH, аром.), 128.2 (CH, аром.), 128.5 (CH, аром.), 129.5 (CH, аром.), 132.6 (<u>C</u>-Cl), 139.0 (С, аром.), 140.9 (С, аром.). Вычислено для C₂₈H₂₆Cl₂N₂, %: С 72.88, H 5.68, N 6.07. Найдено, %: С 72.93, H 5.62, N 6.01. (1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(4-бромбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин (L13). Выход: 82%. Светло-желтое масло. [α]_D²⁰ -38.6 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3312 (сл.), 3026 (сл.), 2918 (сл.), 2826 (сл.), 1591 (сл.), 1485 (с.), 1452 (с.), 1402 (ср.), 1346 (сл.), 1198 (сл.), 1103 (с.), 1069 (с.), 1011 (о.с.), 912 (сл.), 868 (сл.), 802 (ср.), 791 (ср.), 758 (ср.), 696 (о.с.), 656 (ср.), 625 (сл.), 573 (с.), 542 (сл.), 515 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.46 уш. с (2H, NH), 3.43 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 13.5 Гц), 3.63 д (2H, CH₂, ²J_{HH} 13.5 Гц), 3.68 с (2H, CH), 7.03 д (4H, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.07 д (4H, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.14-7.19 м (6H), 7.38-7.41 м (4H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 50.6 (<u>C</u>H₂N), 68.1 (<u>C</u>HN), 120.8 (<u>C</u>-Br), 127.3 (CH, аром.), 128.0 (CH, аром.), 128.2 (CH, аром.), 130.0 (CH, аром.), 131.5 (CH, аром.), 139.3 (С, аром.), 140.6 (С, аром.). Вычислено для C₂₈H₂₆Br₂N₂, %: С 61.11, H 4.76, N 5.09. Найдено, %: С 61.18, H 4.69, N 5.02.

(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(4-иодбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин (L14). Выход: 75%. Светло-желтое тв.; т. пл. 47-49°С. $[\alpha]_D^{20}$ -34.7 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3304 (сл.), 3024 (сл.), 2918 (сл.), 2820 (сл.), 1601 (сл.), 1585 (сл.), 1481 (с.), 1450 (с.), 1398 (ср.), 1346 (сл.), 1196 (сл.), 1101 (с.), 1072 (ср.), 1059 (ср.), 1026 (сл.), 1005 (о.с.), 912 (сл.), 868 (сл.), 802 (ср.), 787 (с.), 758 (с.), 696 (о.с.), 646 (сл.), 605 (сл.), 592 (сл.), 569 (с.), 538 (сл.), 511 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.49 уш. с (2H, NH), 3.42 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 13.5 Гц), 3.62 д (2H, <u>CH</u>₂N, ²J_{HH} 13.5 Гц), 3.68 с (2H, CH), 6.95 д (4H, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.02 д (4H, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.13-7.18 м (6H), 7.58-7.61 м (4H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 50.7 (<u>C</u>H₂N), 68.1 (<u>C</u>HN), 92.3 (<u>C</u>-I), 127.3 (CH, аром.), 128.0 (CH, аром.), 128.2 (CH, аром.), 130.3 (CH, аром.), 137.5 (CH, аром.), 140.0 (С, аром.), 140.6 (С, аром.). Вычислено для C₂₈H₂₆I₂N₂, %: C 52.19, H 4.07, N 4.35. Найдено, %: C 52.26, H 4.02, N 4.29.

(2*S*,3*S*)-N,N'-Дибензилиденбицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин (20). К раствору 0.72 г (6.74 ммоль) бензальдегида в 10 мл МеОН добавляли по каплям раствор 0.45 г (3.21 ммоль) (2*S*,3*S*)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина **18** в 10 мл МеОН и реакционную смесь кипятили в течение 4 ч, затем охлаждали, осадок продукта отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из 15 мл МеОН. Выход: 0.50 г (49%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 118-120°С. [α]_D²⁰ +179.7 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (KBr), см⁻¹: 3059, 3028, 2916, 2866, 2843, 1639, 1450. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.50-1.58 м (2H, CH₂), 1.65 с (2H, CH), 1.68-1.76 м (2H, CH₂), 1.83-1.90 м (2H, CH₂), 3.44 с (2H, <u>CH</u>-N), 7.39-7.40 м (6H, Ph), 7.72-7.75 м (4H, Ph), 8.19 с (2H, N=<u>CH</u>-Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 20.6 (CH₂), 25.3 (CH₂), 32.6 (CH), 75.8 (<u>C</u>H-N), 128.2 (<u>CH</u>, Ph), 128.6 (<u>CH</u>, Ph), 130.4 (<u>CH</u>, Ph), 136.8 (C, Ph), 159.7 (N=<u>C</u>H). Вычислено для C₂₂H₂₄N₂, %: C 83.50; H 7.64; N 8.85. Найдено, %: C 83.39; H 7.63; N 8.98. (25,35)-*N*,*N*′-Дибензилбицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин (L15). К раствору 0.50 г (1.58 ммоль) азометина 20 в 20 мл МеОН добавляли небольшими порциями при перемешивании 0.60 г (15.8 ммоль) NaBH₄, кипятили 30 мин. МеОН упаривали. Остаток разбавляли 10 мл воды и экстрагировали Et₂O (2×10 мл). Экстракт сушили над K₂CO₃, упаривали. Выход: 0.46 г (91%). Светло-желт. масло. [α]_D²⁰ +13.8 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3317 (сл.), 3222 (сл.), 3088 (сл.), 3058 (сл.), 2940 (с.), 2864 (ср.), 1600 (сл.), 1451 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 1.00 уш. с (2H, 2NH), 1.38-1.42 м (8H, CH₂), 1.69-1.73 м (2H, CH), 2.25 с (2H, <u>CH</u>-NH), 3.52 д (2H, <u>CH₂N, ²J_{HH} 13.3 Гц), 7.15-7.75 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 19.4 (CH₂), 24.9 (CH₂), 28.49 (CH), 51.7 (<u>C</u>H₂N), 64.5 (<u>C</u>HN), 127.5 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 136.79 (C, Ph). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m*/*z* (*I*отн, %): 320 [M]⁺, 230 (75), 216, 201, 185, 159, 146, 106, 91 (100). Вычислено для C₂₂H₂₈N₂, %: C 82.45, H 8.81, N 8.74. Найдено, %: C 82.51, H 8.71, N 8.78.</u>

Синтез 1-[(2S)-пирролидин-2-илметил]пирролидина L16.

(2*S*)-1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота (21). 30.0 г (0.260 моль) (*S*)-пролина растворяли в 210 мл изопропанола и к полученному раствору добавляли 548 мл 1N водного раствора NaOH. Реакционную смесь охлаждали и к ней добавляли по каплям 62.6 г (0.290 моль) Вос₂О, поддерживая температуру не более 5 °С. Перемешивание продолжали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь подкисляли насыщенным водным раствором лимонной кислоты до pH 4 и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Выход: 41.0 г (70%). Бесцв. тв.; т. пл. 135-137°С. Масс-спектр (метиловый эфир, ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [M]⁺, 170 (15), 128 (46), 114 (80), 70 (84), 57 (100).

трет-Бутил-(2*S*)-(пирролидин-1-илкарбонил)пирролидин-1карбоксилат (23а). 2.00 г (9.30 ммоль) кислоты 21 растворяли в 10 мл CH₂Cl₂, и к полученному раствору добавляли при перемешивании суспензию 2.10 г (11.0 ммоль) EDAC в 10 мл CH₂Cl₂. Затем к реакционной смеси добавляли 1.50 г (11.1 ммоль) HOBT. Полученный раствор перемешивали 20 мин и добавляли по каплям 1.6 г пирролидина. Реакционную смесь оставляли на ночь. Затем растворитель упаривали, остаток растворяли в 60 мл EtOAc, промывали 5%-ным водным раствором лимонной кислоты (2×20 мл) и 40 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли флэш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃-2% MeOH). Выход: 1.54 г (63%). Спектр ЯМР ¹³С δ , м.д.: 24.7 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 28.5 (CH₃), 31.4 (CH₂), 47.5 (CH₂), 50.1 (CH₂), 54.5 (CH₂), 58.5 (CH), 80.3 (C, Boc), 155.1 (<u>C</u>=O, Boc), 171.7 (<u>C</u>=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* (*I*_{отн}, %): 268 (5) [M]⁺, 195 (15), 170 (20), 114 (75), 98 (25), 70 (100), 57 (58), 55 (20). Вычислено для C₁₄H₂₄N₂O₃, %: C 62.66, H 9.01, N 10.44. Найдено, %: C 62.59, H 9.07, N 10.41.

1-[(2*S***)-Пирролидин-2-илкарбонил]пирролидин (24а).** 1.54 г (5.74 ммоль) соединения **23а** растворяли в 12 мл CH₂Cl₂ и добавляли 6 мл CF₃COOH. Реакционную смесь выдерживали 70 мин и упаривали в вакууме. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (10 мл) и экстрагировали CHCl₃ (15 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Выход 0.59 г (61%). Вычислено для C₉H₁₆N₂O, %: C 64.25, H 9.59, N 16.65. Найдено, %: C 64.19, H 9.63, N 16.69.

1-[(2*S***)-Пирролидин-2-илметил]пирролидин (L16).** К суспензии 1.33 г (35.1 ммоль) LiALH₄ в 15 мл ТГФ добавляли по каплям при перемешивании раствор 0.59 г (3.51 ммоль) соединения **24а** в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем разлагали добавлением водного раствора NaOH, экстрагировали Et₂O. Экстракт сушили над K₂CO₃ и упаривали в вакууме. Выход: 0.41 г (76%). Бесцв. масло. $[\alpha]_D^{20}$ +10.8 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 23.5, 25.0, 30.1, 46.0, 54.6, 57.3, 62.0. Масс-спектр, *m*/*z* ($I_{\text{отн}}$, %): 154 [M]⁺, 85 (30), 84 (100), 70 (55), 55 (10). Вычислено для C₉H₁₈N₂, %: C 70.08, H 11.76, N 18.16. Найдено, %: C 70.01, H 11.82, N 18.17.

Синтез 1-[(2S)-пирролидин-2-илметил]пиперидина L17.

трет-Бутил-(2S)-2-(пиперидин-1-илкарбонил)пирролидин-1-кар-

боксилат (236). 2.00 г (9.30 ммоль) кислоты **21** растворяли в 10 мл CH₂Cl₂, и к полученному раствору добавляли при перемешивании суспензию 2.10 г (11.0 ммоль) EDAC в 10 мл CH₂Cl₂. Затем к реакционной смеси добавляли 1.50 г (11.1 ммоль) HOBT. Полученный раствор перемешивали 20 мин и добавляли по каплям 1.58 г (18.6 ммоль) пиперидина. Реакционную смесь оставляли на ночь. Затем растворитель упаривали, остаток растворяли в 60 мл EtOAc, промывали 5%-ным водным раствором лимонной кислоты (2×20 мл) и 40 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Продукт выделяли флэшхроматографией на силикагеле (элюент хлороформ). Выход: 1.38 г (53%). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 282 (5) [M]⁺, 209 (10), 170 (25), 114 (100), 112 (25), 84 (10), 70 (95), 69 (18) 57 (40). Вычислено для C₁₅H₂₆N₂O₃, %: C 63.80, H 9.28, N 9.92. Найдено, %: C 63.71, H 9.35, N 9.98.

1-[(2S)-Пирролидин-2-илкарбонил]пиперидин (246). 1.38 г (4.89 ммоль) соединения **236** растворяли в 12 мл CH₂Cl₂ и добавляли 6 мл CF₃COOH. Реакционную смесь выдерживали 70 мин и летучие отгоняли в

вакууме. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (10 мл) и экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Выход 0.64 г (61%). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 182 (1) [M]⁺, 140 (2), 84 (5), 70 (100). Вычислено для $C_{10}H_{18}N_2O$, %: C 65.90, H 9.95, N 15.37. Найдено, %: C 65.81, H 9.99, N 15.41.

1-[(2*S***)-Пирролидин-2-илметил]пиперидин (L17).** Раствор 0.64 г (3.51 ммоль) соединения **246** в 5 мл ТГФ добавляли по каплям при перемешивании к суспензии 0.38 г (10.0 ммоль) LiAlH₄ в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем разлагали добавлением водного раствора NaOH, экстрагировали Et₂O. Экстракт сушили над K₂CO₃ и упаривали в вакууме. Выход: 0.19 г (32%). [α]_D²⁰ +15.2 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 24.9, 25.4, 26.6, 30.5, 46.4, 55.5, 56.0, 65.3. Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): 168 [M]⁺, 99 (34), 98 (100), 70 (46), 55 (10). Вычислено для C₁₀H₂₀N₂, %: C 71.37, H 11.98, N 16.65. Найдено, %: C 71.41, H 11.88, N 16.71.

Синтез N,N'-бис[(1*S*,2*S*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-1,2-этандиамина L18.

(1*S*,4*S*)-Камфороксим (26). Смесь 6.58 г (43.2 ммоль) (1*S*,4*S*)-камфоры 25, 6.00 г (86.4 ммоль) NH₂OH·HCl и 12.2 г AcONa·3H₂O в 50 мл EtOH кипятили в течение 24 ч. EtOH упаривали в вакууме, к остатку добавляли 50 мл воды и продукт экстрагировали 50 мл CH₂Cl₂. Экстракт промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из 25 мл петролейного эфира (фракция 40-70°C). Выход: 4.65 г (64%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 115-117°C.

(15,45)-Камфорнитримин (27). К раствору 4.65 г (27.8 ммоль) оксима 26 в 50 мл CH₂Cl₂ при температуре $<5^{\circ}$ C добавляли насыщенный водный раствор 5.00 г (72.0 ммоль) NaNO₂ и, затем, при перемешивании в течение 30 мин 20%-ный водный раствор H₂SO₄ (30 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и CH₂Cl₂ упаривали в вакууме при температуре бани не выше 30°C. Выход: 5.20 г (95%).

N,N'-Бис[(1*S*,2*S*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-1,2этандиамин (L18). К раствору 2.96 г (15.1 ммоль) нитримина 27 в 20 мл МеОН добавляли по каплям при перемешивании и охлаждении баней со льдом раствор 0.45 г (7.49 ммоль) этилендиамина в 20 мл МеОН. Продолжали перемешивание в течение 1 ч, добавляли 100 мл МеОН, и к полученному раствору азометина 28 добавляли при нагревании 5.67 г (150 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь разлагали водой. Органическую часть экстрагировали 100 мл CHCl₃. Экстракт сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл 1,4-диоксана и через раствор пропускали ток сухого HCl. Осадок дигидрохлорида **L18** отфильтровывали, промывали небольшим количеством 1,4-диоксана, сушили. Дигидрохлорид **L18** обрабатывали насыщенным водным раствором 6 г NaOH, основание экстрагировали 50 мл CH₂Cl₂. Растворитель отгоняли. Выход: 1.15 г (46%). Бесцв. тв.; т. пл. 115-117°C. $[\alpha]_D^{20}$ +82.3 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.80 с. (6H), 0.86 с. (6H), 0.99 с. (6H), 1.04 м. (6H), 1.49-1.67 м. (8H), 2.49-2.52 м. (4H), 2.64-2.66 м. (2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 12.2 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.6 (CH₃), 27.3 (CH₂), 36.9 (CH), 39.0 (CH₂), 45.2 (CH₂), 46.6 (C), 48.2 (CH₂), 48.3 (C), 66.7 (<u>C</u>HN). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{0тн}, %): 333 [M]⁺, 318 (10), 167 (98), 166 (100), 152 (24), 137 (64), 95 (40), 81 (56), 67 (18), 55 (14). Вычислено для C₂₂H₄₀N₂, %: C 79.45, H 12.12, N 8.43. Найдено, %: C 79.31, H 12.18, N 8.51.

3.4 Синтез комплексов металлов

Общая методика синтеза комплексов 29-35, 37-43. К раствору 0.910 ммоль диамина L1-L6, L8-L14 в 5 мл CH₃CN добавляли 0.433 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 CH₃CN, сушили в вакууме.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин- κ^2 N,N'](дибромо)никель (29). Выход: 94%. Голубые кристаллы; т. пл. 158-160°С (разл.). [α]_D²⁰ -73.3 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3215 (сл.), 2899 (о.с.), 2847 (с.), 1452 (с.), 1347 (сл.), 1315 (сл.), 1280 (сл.), 1152 (сл.), 1117 (сл.), 1098 (сл.), 1072 (сл.), 1042 (ср.), 1016 (сл.), 978 (ср.), 949 (сл.), 913 (сл.), 810 (сл.). Вычислено для C₄₀H₅₂Br₂N₄Ni, %: C 59.51, H 6.49, N 6.94. Найдено, %: C 59.41, H 6.54, N 7.01.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(2-фторбензил)циклогексан-1,2-диаминк²N,N'](дибромо)никель (30). Выход: 79%. Голубые кристаллы; т. пл. 198-200°С (разл.). [α]_D²⁰ -45.1 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3279 (сл.), 2936 (сл.), 2855 (сл.), 1616 (сл.), 1585 (сл.), 1489 (с.), 1450 (о.с.), 1229 (с.), 1111 (ср.), 1090 (ср.), 1059 (ср.), 1038 (ср.), 972 (с.), 932 (о.с.), 889 (с.), 878 (о.с.), 837 (ср.), 820 (о.с.), 783 (ср.), 745 (о.с.), 696 (ср.), 434 (с.), 419 (с.). Вычислено для C₄₀H₄₈Br₂F₄N₄Ni, %: С 54.64, Н 5.50, N 6.37. Найдено, %: С 54.69, H 5.46, N 6.41.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(4-хлорбензил)циклогексан-1,2-диаминк²N,N'](дибромо)никель (31). Выход: 62%. Голубые кристаллы; т. пл. 158-160°С (разл.). [α]_D²⁰ -100.4 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3264 (сл.), 2931 (сл.), 2860 (сл.), 1597 (сл.), 1575 (сл.), 1495 (с.), 1450 (о.с.), 1408 (сл.), 1094 (о.с.), 1063 (ср.), 1013 (с.), 976 (с.), 937 (с.), 895 (с.), 880 (о.с.), 847 (ср.), 837 (ср.), 797 (о.с.), 658 (с.), 478 (с.), 422 (ср.), 407 (ср.), 401 (ср.). Вычислено для C₄₀H₄₈Br₂Cl₄N₄Ni, %: C 50.83, H 5.12, N 5.93. Найдено, %: C 50.89, H 5.09, N 5.98.

Бис[(*1R,2R*)-**N,N'-бис(фуран-2-илметил)циклогексан-1,2-диаминк**²**N,N'](дибромо)никель (32).** Выход: 52%. Голубые кристаллы; т. пл. 200-202°С (с разл.). [α]_D²⁰ -28.2 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3487 (сл.), 3260 (сл.), 3105 (сл.), 2928 (с.), 2859 (ср.), 1628 (сл.), 1454 (с.). Вычислено для С₃₂H₄₄Br₂N₄NiO₄, %: С 50.10, Н 5.78, N 7.30. Найдено, %: С 50.31, Н 5.68, N 7.24.

Бис[(*IR*,*2R*)-**N**,**N**'-бис(тиофен-2-илметил)циклогексан-1,2-диаминк²**N**,**N**']никель (33). Выход: 46%. Голубые кристаллы; т. пл. 135-137°С (с разл.). [α]_D²⁰ -17.8 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг) *v*, см⁻¹: 3426 (сл.), 3267 (сл.), 3082 (сл.), 2928 (с.), 2859 (ср.), 1632 (сл.), 1447 (с.). Вычислено для С₃₂H₄₄Br₂N₄NiS₄, %: С 46.22, H 5.33, N 6.74. Найдено, %: С 45.93, H 5.12, N 6.65. PCA: C₃₂H₄₄Br₂N₄NiS₄, M = 831.44, моноклинные, пространственная группа *P*2₁, *a* = 10.826(4) Å, *b* = 8.876(3) Å, *c* = 18.236(5) Å, $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$, $\beta =$ 94.91(2)°. *V* = 1745.9(10) Å³, *Z* = 2, *F*(000) = 852, *d*_{выч} = 1.582 г/см³, $\mu = 3.113$ мм⁻¹, полное число откликов / уникальные отклики = 3394 / 2168 [*R*_{int} = 0.0317], T = 295(2) K, Θ диапазон = 1.12-24.98°, окончательные индексы [*I* > 2 σ (*I*)] *R*₁ = 0.0486, $\omega R_2 = 0.0805$, *R* индексы (все данные) *R*₁ = 0.0931, $\omega R_2 =$ 0.0927, параметр Флэка $\chi = 0.051(15)$. Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером ССDС 1049448.

Бис[(*IR*,*2R*)-N,N'-бис(тиофен-3-илметил)циклогексан-1,2-диаминк²N,N'](дибромо)никель (34). Выход: 49%. Голубые кристаллы; т. пл. 195-197°С с разл. (CH₃CN), [α]_D²⁰-59.2 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3460 (сл.), 3267 (сл.), 3082 (сл.), 2932 (с.), 2855 (ср.), 1628 (сл.), 1450 (с.). Вычислено для C₃₂H₄₄Br₂N₄NiS₄, %: С 46.22; Н 5.33; N 6.74. Найдено, %: С 46.03; Н 5.25; N 6.60.

Бис[(1*R***,2***R***)-N,N'-дифенилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никель (35).** Выход: 94%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 225-227°С (разл.). [α]_D²⁰ +45.3 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3219 (сл.), 3051 (сл.), 2945 (сл.), 2920 (сл.), 2854 (сл.), 1599 (ср.), 1487 (с.), 1445 (сл.), 1425 (сл.), 1238 (ср.), 1213 (ср.), 1090 (с.), 1067 (с.), 1030 (сл.), 980 (о.с.), 907 (ср.), 868 (ср.), 802 (с.), 752 (с.), 689 (о.с.), 592 (сл.), 575 (с.), 538 (сл.), 474 (с.), 407 (ср.). Вычислено для С₃₆H₄₄Br₂N₄Ni, %: С 57.55, Н 5.90, N 7.46. Найдено, %: С 57.48, Н 5.96, N 7.51.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-дибензил-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никель (37). Выход: 54%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 179-180°С (разл.). [α]_D²⁰ +121.2 (*c* 1.0, CHCl₃). ИК спектр (КВг), см⁻¹: 3429 (сл.), 3024 (сл.), 2931 (с.), 1605 (сл.), 1442 (с.). Вычислено для C₅₆H₅₆Br₂N₄Ni, %: С 67.02, H 5.62, N 5.58. Найдено, %: С 66.78, H 5.52, N 5.64.

Бис[(1R,2R)-N,N'-бис(4-метилбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин**к²N,N'](дибромо)никель (38).** Выход: 72%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 175-177°С (разл.). [а]_D²⁰ +102.9 (с 1.0, СНСІ₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3263 (сл.), 3022 (сл.), 2955 (сл.), 2918 (сл.), 1587 (сл.), 1516 (ср.), 1495 (ср.), 1439 (с.), 1360 (сл.), 1315 (сл.), 1198 (сл.), 1123 (ср.), 1076 (ср.), 1059 (с.), 1040 (с.), 962 (c.), 947 (c.), 930 (c.), 887 (o.c.), 816 (c.), 797 (o.c.), 756 (c.), 694 (o.c.), 650 (ср.), 640 (ср.), 600 (ср.), 583 (сл.), 554 (с.), 544 (с.), 521 (с.). Вычислено для С₆₀Н₆₄Вr₂N₄Ni, %: С 68.01, Н 6.09, N 5.29. Найдено, %: С 68.10, Н 6.01, N 5.22. РСА: $C_{60}H_{64}Br_2N_4Ni$, M = 1059.64, моноклинные, пространственная группа $P2_1$, a = 12.4610(7) Å, b = 14.8563(10) Å, c = 14.6729(9) Å, $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$, β = 102.607(5)°. V = 2650.8(3) Å³, Z = 2, $F(000) = 1100, d_{BbH} = 1.328 \text{ g/cm}^3, m =$ 1.915 мм⁻¹, полное число откликов / уникальные отклики = 13423 / 2650 [$R_{\rm int}$ = 0.0569], Т = 295(2) К, *O* диапазон = 1.422-28.783°, окончательные индексы [*I* $> 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0569$, $\omega R_2 = 0.0951$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.2512$, $\omega R_2 = 0.0951$ 0.1459, параметр Флэка $\chi = 0.00(2)$. Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером ССDС 1841633.

Бис[(1*R***,2***R***)-N,N'-бис(4-фторбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диаминк²N,N'](дибромо)никель (39).** Выход: 74%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 178-180°С (разл.). [α]_D²⁰ +133.9 (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3260 (сл.), 3227 (сл.), 1603 (ср.), 1508 (о.с.), 1454 (ср.), 1439 (ср.), 1423 (сл.), 1300 (сл.), 1221 (о.с.), 1157 (ср.), 1103 (ср.), 1082 (ср.), 1057 (ср.), 1024 (сл.), 968 (ср.), 952 (с.), 939 (ср.), 923 (сл.), 891 (с.), 849 (ср.), 820 (с.), 806 (с.), 758 (о.с.), 696 (о.с.), 646 (ср.), 594 (ср.), 554 (ср.), 554 (ср.), 527 (ср.). Вычислено для С₅₆H₅₂Br₂F₄N₄Ni, %: С 62.54, Н 4.87, N 5.21. Найдено, %: С 62.61, Н 4.82, N 5.16.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(4-хлорбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диаминк²N,N'](дибромо)никель (40). Выход: 83%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 173-175°С (разл.). [α]_D²⁰ +166.6 (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3254 (сл.), 3238 (сл.), 3024 (сл.), 2937 (сл.), 1599 (сл.), 1493 (с.), 1452 (ср.), 1435 (ср.), 1408 (сл.), 1302 (сл.), 1273 (сл.), 1157 (сл.), 1125 (ср.), 1090 (с.), 1059 (с.), 1014 (ср.), 945 (ср.), 932 (ср.), 885 (о.с.), 814 (с.), 789 (о.с.), 760 (с.), 698 (о.с.), 644 (ср.), 592 (ср.), 540 (с.), 517 (с.). Вычислено для C₅₆H₅₂Br₂Cl₄N₄Ni, %: C 58.93, H 4.59, N 4.91. Найдено, %: C 59.01, H 4.52, N 4.85.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(4-бромбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин- κ^2 N,N'](дибромо)никель (41). Выход: 87%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 165-167°С (разл.). [α]_D²⁰ +102.3 (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3258 (сл.), 3238 (сл.), 3040 (сл.), 2951 (сл.), 1591 (сл.), 1489 (с.), 1452 (с.), 1435 (с.), 1404 (ср.), 1357 (сл.), 1304 (сл.), 1271 (сл.), 1186 (ср.), 1155 (сл.), 1124 (ср.), 1072 (с.), 1059 (с.), 1011 (с.), 976 (ср.), 966 (с.), 945 (с.), 931 (ср.), 883 (о.с.), 821 (с.), 812 (с.), 783 (о.с.), 760 (с.), 698 (о.с.), 656 (сл.), 626 (ср.), 619 (ср.), 584 (ср.), 540 (с.), 517 (с.). Вычислено для C₅₆H₅₂Br₆N₄Ni, %: C 50.99, H 3.97, N 4.25. Найдено, %: C 51.07, H 3.91, N 4.19.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(4-иодбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин- κ^2 N,N'](дибромо)никель (42). Выход: 69%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 173-175°С (разл.). [α]_D²⁰ +74.6 (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3265 (сл.), 3256 (сл.), 1585 (сл.), 1493 (сл.), 1479 (ср.), 1454 (ср.), 1439 (ср.), 1396 (ср.), 1352 (сл.), 1300 (сл.), 1269 (сл.), 1182 (сл.), 1117 (ср.), 1080 (ср.), 1053 (с.), 1003 (с.), 966 (ср.), 945 (с.), 885 (с.), 820 (с.), 783 (с.), 758 (ср.), 696 (о.с.), 679 (о.с.), 650 (ср.), 621 (сл.), 611 (ср.), 592 (ср.), 530 (с.), 513 (с.). Вычислено для C₅₆H₅₂Br₂I₄N₄Ni, %: С 44.63, Н 3.48, N 3.72. Найдено, %: С 44.70, Н 3.42, N 3.69.

Бис[(2*S*,3*S*)-N,N'-Дибензилбицикло[2.2.2]октан-2,3-диамин-к²N,N']-(дибромо)никель (43). Выход: 43%. Светло-зеленые кристаллы; т. пл. 163-165°С (разл.). [α]_D²⁰ -10.1 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 1450 с (СН₂), 1605 сл (NH), 2866 ср (СН₂), 2936 с (СН₂), 3059 сл (СН), 3086 сл (СН₂), 3221 сл (аг-СН), 3402 уш (NH). Найдено, %: С 61.29; Н 6.46; N 6.59. С₄₄Н₅₆Вг₂N₄Ni. Вычислено, %: С 61.49; Н 6.57; N 6.52.

Общая методика синтеза комплексов 36, 44, 45, 46, 164. К раствору 2.10 ммоль диамина L7, L1, L16, L17, L18 в 5 мл CH₃CN добавляли 2.00 ммоль NiBr₂ или NiCl₂ и полученную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение 2 ч. Затем раствор охлаждали и выпавший кристаллический осадок комплекса отфильтровывали, сушили в вакууме.

[(1*R*,2*R*)-N,N'-Бис(1-адамантилметил)циклогексан-1,2-диаминк²N,N'](дибромо)никель (36). Выход: 37%. Пурпурные кристаллы; т. пл. >320°С (разл.). [α]_D²⁰ -35.7 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3264 (сл.), 3217 (сл.), 2899 (о.с.), 2845 (с.), 1443 (о.с.), 1391 (сл.), 1368 (сл.), 1344 (сл.), 1317 (сл.), 1150 (сл.), 1092 (ср.), 1057 (ср.), 1040 (с.), 1015 (с.), 978 (с.), 912 (ср.), 895 (ср.), 885 (ср.), 878 (ср.), 571 (сл.), 509 (сл.), 463 (сл.), 414 (с.), 407 (ср.). Вычислено для C₂₈H₄₆Br₂N₂Ni, %: С 53.45, Н 7.37, N 4.45. Найдено, %: С 53.52, Н 7.31, N 4.51.

[(2S)-1-(Пирролидин-2-илметил)пирролидин-к²N,N'](дихлоро)никель (44). Выход: 39%. Желто-зеленые кристаллы. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3250, 2950, 2866, 2780, 1460, 1400, 1345, 1310, 1290, 1140, 870. Вычислено для C₉H₁₈Cl₂N₂Ni, %: С 38.08, Н 6.39, N 9.87. Найдено, %: С 38.27, Н 6.80, N 9.72.

[(2S)-1-(Пирролидин-2-илметил)пиперидин-к²N,N'](дихлоро)никель (45). Выход: 45%. Желто-зеленые кристаллы. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3300, 2940, 2850, 2800, 1440, 1300, 1155, 1120, 1040, 860, 780. Вычислено для C₁₀H₂₀Cl₂N₂Ni, %: С 40.32, H 6.77, N 9.40. Найдено, %: С 40.49, H 7.24, N 9.21.

[N,N'-Бис[(1*S*,2*S*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-1,2этандиамин-к²N,N'](дибромо)никель (46). Выход: 34%. Пурпурные кристаллы. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3435, 3032, 2920, 1552, 1379, 1066. Вычислено для C₂₂H₄₀Br₂N₂Ni, %: С 47.95, Н 7.32, N 5.08. Найдено, %: С 48.01, Н 7.44, N 5.01.

[(1*R*,2*R*)-N,N'-Дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дибромо)никель (164). Выход: 90%. Пурпурные кристаллы; т. пл. 182-185°С (разл.). [α]_D²⁰ +23.8 (*c* 1.0, CHCl₃). Вычислено для C₂₀H₂₆Br₂N₂Ni, %: C 46.83, H 5.11, N 5.46. Найдено, %: C 46.79, H 5.16, N 5.51.

[(6*R*,7*S*,8*S*,14*S*)-Спартеин- κ^2 N,N'](дихлоро)никель (48). К раствору 2.34 г (0.01 моль) спартеина в 50 мл ЕtOAc добавляли 1.41 г (0.01 моль) NiCl₂ и полученную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение 6 ч. Образовавшийся осадок комплекса отфильтровывали, промывали ЕtOH и очищали перекристаллизацией из MeOH. Выход 2.37 г (65%). Пурпурные кристаллы; т. пл. 247-249°C (разл.) (лит. т. пл. >250°C [241]). Вычислено для C₁₅H₂₆Cl₂N₂Ni, %: C 49.50, H 7.20, N 7.70. Найдено, %: C 49.42, H 7.26, N 7.74.

Бис[(1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамин- κ^2 N,N']меди(II) дибромид (50). К 500 мг (2.20 ммоль) безводного CuBr₂ в 5 мл CH₃CN добавляли 1.60 г (5.40 ммоль) диамина L1 и смесь кипятили 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали 20 мл Et₂O, сушили. Выход: 1.20 г (67%). Вычислено для C₄₀H₅₂Br₂CuN₄, %: C 59.15, H 6.45, N 6.90. Найдено, %: C 59.09, H 6.51, N 6.93.

[(1*R*,2*R*)-N,N'-Дибензилциклогексан-1,2-диамин-к²N,N'](дихлоро)палладий (52). 90 мг (0.508 ммоль) хлорида палладия(II) и 5 мл ацетонитрила кипятили до образования прозрачного раствора. К раствору добавляли 300 мг (1.02 ммоль) L1 и кипятили смесь еще 5 мин. Реакционную смесь охлаждали и выпавший осадок отфильтровывали, промывали 20 мл диэтилового эфира. Сушили. Выход: 358 мг (92%). [α]_D²⁰ -219° (*с* 0.2, CHCl₃). Вычислено для C₂₀H₂₆Cl₂N₂Pd, %: C 50.92, H 5.56, N 5.94. Найдено, %: C 50.83, H 5.61, N 5.97.

3.5 Оценка реакционной способности различных доноров и акцепторов Михаэля

Общая методика исследования реакции Михаэля, катализируемой комплексом 29, с участием различных реагентов и субстратов. К раствору 1.10 ммоль донора Михаэля и 1.00 ммоль акцептора Михаэля (указанных в таблице 2) в 1 мл толуола добавляли 0.02 моль комплекса 29 и перемешивали при температуре 20°С в течение 72 ч. Контроль за прохождением реакции осуществлялся методом ЯМР ¹Н. Продукты реакции 55, 63, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81 выделены флэш-хроматографией.

(S)-Диэтил-2-(2-нитро-1-фенилэтил)малонат (55). Выход: 87%. Бесцв. тв.; т. пл. 45-46°С. [а]_D²⁰ +7.3 (с 1.5, СНСl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 2984 (сл.), 1728 (о.с.), 1553 (о.с), 1497 (сл.), 1466 (сл.), 1456 (сл.), 1447 (сл.), 1369 (c), 1329 (cp.), 1300 (cp.), 1256 (cp.), 1231 (cp.), 1177 (c.), 1152 (c.), 1096 (ср.), 1026 (с.), 988 (сл.), 860 (ср.), 768 (ср.), 700 (о.с.), 608 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.03 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 1.24 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 3.80 д (1H, CH(COOEt)₂, ³J_{HH} 9.2 Гц), 3.99 кв (2H, CH₂O, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.15-4.30 м (3H, CH₂O, <u>CH</u>Ph), 4.80-4.95 м (2H, <u>CH₂NO₂), 7.23-7.30 м (5H, Ph).</u> Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 13.8 (CH₃), 14.0 (CH₃), 43.1 (<u>C</u>HPh), 55.1 [CH(COOEt)₂], 61.9 (CH₂O), 62.2 (CH₂O), 78.7 (CH₂NO₂), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 136.4 (C), 166.9 (C=O), 167.5 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 309 [M]+, 263 (12), 218 (12), 190 (13), 189 (100), 171 (58), 161 (56), 145 (30), 133 (22), 131 (20), 117 (28), 115 (70), 105 (15), 104 (55), 103 (34), 91 (26), 78 (15), 77 (20). Вычислено для C₁₅H₁₉NO₆, %: С 58.25, Н 6.19, N 4.53. Найдено, %: С 58.09, Н 6.22, N 4.50. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH = 82/18, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210$ нм; время выхода: (*R*) 9.5 min, (*S*) 23.9 мин).

Диэтил-2-[1-(диэтоксифосфорил)-2-нитроэтил]малонат (63) (*paue*мат). Выход: 77%. Бесцв. масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.24-1.31 м (12H, CH₃), 3.51-3.60 м (1H, <u>CH</u>-P), 3.92 дд (1H, <u>CH</u>-CO, ³J_{HH} 10.3 Гц, ³J_{HP} 4.8 Гц), 4.04-4.27 м (8H, CH₂O), 4.78-4.93 м (2H, CH₂NO₂). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.0 с (CH₃), 16.3 д (CH₃, ³J_{CP} 3.8 Гц), 34.6 д (<u>C</u>H-P, ¹J_{CP} 144.7 Гц), 49.2 с (<u>C</u>H-CO), 62.2 с (<u>C</u>H₂O), 62.6 с (<u>C</u>H₂O), 63.1 д (<u>C</u>H₂O, ²J_{CP} 6.7 Гц), 63.3 д (<u>C</u>H₂O, ²J_{CP} 6.7 Гц), 71.9 с (<u>C</u>H₂NO₂), 167.1 с (<u>C</u>=O), 167.2 с (<u>C</u>=O). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *δ*, м.д.: 24.60. ВЭЖХ (Chiralpak OD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 90/10, 0.3 мл/мин, 210 нм): 25.6 мин, 27.0 мин.

2-(1Н-Имидазол-2-ил)-4-нитро-1,3-дифенилбутан-1-он (69) (paueмат). Выход: 51%. dr 1.7/1. Спектр ИК, см⁻¹: 3198 (сл.), 3067 (сл.), 2970 (сл.), 1678 (с.), 1595 (сл.), 1535 (о.с.), 1499 (сл.), 1449 (ср.), 1439 (ср.), 1423 (ср.), 1383 (ср.), 1373 (ср.), 1360 (сл.), 1287 (ср.), 1267 (ср.), 1217 (ср.), 1140 (сл.), 1125 (сл.), 1099 (ср.), 1090 (ср.), 1001 (ср.), 970 (сл.), 932 (сл.), 920 (сл.), 853 (ср.), 756 (о.с.), 745 (о.с.), 718 (сл.), 700 (о.с.), 685 (о.с.), 648 (ср.), 610 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO- d^6) δ , м.д.: 4.40-4.50 м (1H, CHPh, 1 диастереомер, 1H, <u>CH</u>Ph, 2 диастереомер), 4.55 дд (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ³*J*_{HH} 4.4 Гц, ²*J*_{HH} 13.0 Гц, 1 диастереомер), 4.83 дд (1H, CH₂NO₂, ³J_{HH} 11.0 Гц, ²J_{HH} 13.0 Гц, 1 диастереомер), 4.90 дд (1H, CH₂NO₂, ³*J*_{HH} 4.4 Гц, ²*J*_{HH} 12.8 Гц, 2 диастереомер), 5.03 дд (1H, CH₂NO₂, ³*J*_{HH} 10.5 Гц, ²*J*_{HH} 12.8 Гц, 2 диастереомер), 5.45 д (1H, CHCO, ³*J*_{HH} 11.0 Гц, 2 диастереомер), 5.53 д (1Н, СНСО, ³*J*_{HH} 10.1 Гц, 1 диастереомер), 7.05-7.58 м (10Н, аром., 1 диастереомер, 8Н, аром., 2 диастереомер), 7.83-7.85 м (2Н, аром., 1 диастереомер), 8.05-8.07 м (2Н, аром., 2 диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-d⁶) *б*, м.д.: 45.3 (<u>C</u>HPh, 2 диастереомер), 45.4 (CHPh, 1 диастереомер), 50.0 (CHCO, 1 диастереомер), 50.2 (CHCO, 2 диастереомер), 79.3 (CH₂NO₂, 2 диастереомер), 79.4 (CH₂NO₂, 1 диастереомер), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 134.0 (CH), 134.1 (CH), 136.2 (C), 138.2 (C), 139.1 (С), 142.1 (С), 142.4 (С), 195.0 (С=О, 1 диастереомер), 195.7 (С=О, 2 диастереомер).

2-(4-Метилтиазол-2-ил)-4-нитро-1,3-дифенилбутан-1-он (71) (*рацемат*). Выход: 51%. *dr* 23/1. Бесцв. кристаллы; т. пл. 115-117°С (МеОН). Спектр ИК, см⁻¹: 3356 (сл.), 3105 (сл.), 3026 (сл.), 2924 (сл.), 1682 (о.с.), 1597 (сл.), 1584 (сл.), 1551 (о.с.), 1516 (сл.), 1495 (сл.), 1448 (ср.), 1439 (ср.), 1381 (с.), 1308 (ср.), 1296 (ср.), 1277 (ср.), 1252 (с.), 1196 (ср.), 1182 (ср.), 1175 (ср.), 1082 (ср.), 976 (ср.), 964 (ср.), 768 (ср.), 752 (с.), 743 (с.), 698 (с.), 687 (с.), 665 (с.), 635 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.27 с (3H, CH₃), 4.45-4.51 м (1H, <u>CH</u>Ph), 4.90 д (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ³J_{HH} 1.6 Гц), 4.92 д (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ³J_{HH} 4.6 Гц), 5.63 д (1H, <u>CH</u>CO, ³J_{HH} 9.2 Гц), 6.67 с (1H, тиазол.), 7.13-7.22 м (5H, Ph), 7.42-7.46 м (2H, Ph), 7.54-7.57 м (1H, Ph), 8.04 д (1H, Ph, ³J_{HH} 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 17.0 (CH₃), 47.1 (<u>C</u>HPh), 54.0 (<u>C</u>HCO), 77.9 (<u>C</u>H₂NO₂), 115.2 (C⁵, тиазол.), 128.1 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 134.1 (CH, Ph), 135.8 (C, Ph), 136.2 (C, Ph), 152.9 (C⁴, тиазол.), 163.3 (C², тиазол.), 196.1 (<u>C</u>=O).

2-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-4-нитро-1,3-дифенилбутан-1-он

(73). Выход: 50%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 139-142°С (*н*-гексан/ЕtOAc 4:1). [α]_D²⁰ +47.6 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3020 (сл.), 2920 (сл.), 1682 (с.), 1589 (с.), 1551 (о.с.), 1497 (ср.), 1447 (с.), 1433 (с.), 1379 (с.), 1355 (с.), 1333 (ср.), 1325 (ср.), 1296 (с.), 1233 (ср.), 1200 (ср.), 1188 (ср.), 1173 (ср.), 1090 (сл.), 1078 (сл.), 1032 (сл.), 989 (ср.), 957 (сл.), 939 (сл.), 910 (сл.), 854 (сл.), 804 (сл.), 760 (с.), 748 (о.с.), 700 (о.с.), 689 (о.с.), 667 (ср.), 656 (ср.), 617 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.28 с (6H, CH₃), 4.65-4.71 м (1H, <u>CH</u>Ph), 5.01-5.03 м (2H, <u>CH₂NO₂), 5.34 д (1H, <u>CH</u>CO, ³J_{HH} 9.2 Гц), 6.63 с (1H, C⁵-H, пиримидин.), 7.08-7.11 м (1H, Ph), 7.13-7.17 м (2H, Ph), 7.19-7.21 м. (2H, Ph), 7.36-7.39 м (2H, Ph), 7.47-7.50 м (1H, Ph), 8.08 д (2H, Ph, ³J_{HH} 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 23.8 (CH₃), 45.4 (<u>CH</u>Ph), 59.9 (<u>C</u>HCO), 78.2 (<u>CH₂NO₂), 118.0 (C⁵, пиримидин.), 127.5 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 133.4 (CH, Ph), 136.5 (C, Ph), 137.6 (C, Ph), 165.3 (C⁴, C⁶, пиримидин.), 167.2 (C², пиримидин.), 195.8 (<u>C</u>=O).</u></u>

5-Нитро-4-фенил-3-(5-фенил-2*Н*-тетразол-2-ил)пентан-2-он (75). Выход: 75 %. Светло-желт. масло. [а]_D²⁰ -21.4 (*с* 1.0, CHCl₃); *dr* 1.68/1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 2.00 с (3Н, CH₃, 1 диастереомер), 2.12 с (3Н, CH₃, 2 диастереомер), 4.62-4.67 м (1H, CHPh, 2 диастереомер), 4.77-4.85 м (2H, 1 диастереомер), 4.93-5.08 м (1H, 1 диастереомер, 2H, 2 диастереомер), 5.86 д (1H, CHCO, ³*J*_{HH} 6.6 Гц 1 диастереомер), 6.02 д (1H, CHCO, ³*J*_{HH} 9.4 Гц, 2 диастереомер), 7.04-7.53 м (8H, 1 диастереомер, 8H, 2 диастереомер, Ph), 8.02-8.05 м (2H, 2 диастереомер, Ph), 8.17-8.19 м (2H, 1 диастереомер, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 27.63 (CH₃, 1 диастереомер), 27.79 (CH₃, 2 диастереомер), 43.60 (<u>С</u>HPh, 1 диастереомер), 44.18 (<u>С</u>HPh, 2 диастереомер), 71.61 (СНСО, 2 диастереомер), 73.19 (СНСО, 2 диастереомер), 75.70 (CH₂NO₂, 1 диастереомер), 76.87 (CH₂NO₂, 2 диастереомер), 126.42 (С, Рh, 1 диастереомер), 126.57 (С, Рh, 2 диастереомер), 127.04 (СH, Ph), 127.21 (СH, Ph), 127.85 (CH, Ph), 128.07 (CH, Ph), 128.84 (CH, Ph), 129.07 (CH, Ph), 129.16 (CH, Ph), 129.22 (CH, Ph), 129.38 (CH, Ph), 129.57 (CH, Ph), 130.94 (CH, Ph), 131.23 (СН, Рh), 134.06 (С, Рh, 2 диастереомер), 134.45 (С, Рh, 1 диастереомер), 165.79 (С⁵, тетразол., 2 диастереомер), 166.34 (С⁵, тетразол., 1 диастереомер), 198.24 (<u>С</u>=О, 1 диастереомер), 199.38 (<u>С</u>=О, 2 диастереомер).

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

Общая методика исследования реакции 1,3-дикарбонильных соединений с нитроалкенами в присутствии комплексов металлов. К раствору 1.10 ммоль нитроалкена и 1.00 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения в 1 мл соответствующего растворителя добавляли 0.02 ммоль комплекса металла. Реакционную смесь перемешивали при 20°С 72 ч, затем упаривали в вакууме. Продукты реакции выделяли флэш-хроматографией (элюент: CCl₄/EtOAc 0-3 %). Энантиомерный состав продуктов реакции определяли методом ВЭЖХ с неподвижной стационарной фазой (с использованием хроматографических колонок Chiralpak AD-3 и Chiralpak OD-3, 250×4.6 мм). Условия хроматографического анализа и времена выхода (t_R) для каждого энантиомера приведены для каждого соединения ниже. Для надежного отнесения пиков на хроматограммах ВЭЖХ нами были синтезированы оба энантиомера для каждого из исследуемых соединений с использованием комплексов (1R,2R)-29 и (1S,2S)-29. Диастереомерный состав продуктов реакции, содержащих более одного стереоцентра, определялся по соотношениям интегральных интенсивностей сигналов диастереомеров в спектрах ЯМР ¹Н. Отнесение сигналов диастереомеров осуществлялось путем сравнения спектров ЯМР ¹Н диастереомерно обогащенных продуктов и смеси диастереомеров, полученной в результате их эпимеризации.

Общая методика исследования реакции ω -нитростирола с диэтилмалонатом в присутствии катализаторов, полученных *in situ*. К раствору 0.37 г (2.5 ммоль) ω -нитростирола и 0.48 г (0.455 мл, 3.0 ммоль) диэтилмалоната в 1.68 мл толуола добавляли 50 мкл 0.1 М раствора катализатора (5×10⁻³ ммоль металлокомплекса). Реакционную смесь выдерживали при заданной температуре, фильтровали через слой силикагеля для удаления катализатора, упаривали и анализировали методом ЯМР ¹Н. Энантиомерный состав определяли методом ВЭЖХ. Спектральные характеристики продукта реакции **55** приведены в подразделе 3.5 настоящей работы.

Методики приготовления катализаторов *in situ*. Для катализа реакции ω -нитростирола с диэтилмалонатом использовались 0.1 М растворы металлокомплексных катализаторов в MeOH, полученные *in situ* из соответствующих солей переходных металлов и лиганда.

Катализаторы на основе Ni(II):

Катализатор 1 приготовлен растворением 65 мг (0.22 ммоль) (1*R*,2*R*)-N,N'дибензилциклогексан-1,2-диамина **L1** и 48 мг (0.22 ммоль) безводного NiBr₂ в 2.2 мл MeOH. Раствор выдерживали в течение 18 ч.

Катализатор 2 приготовлен растворением 154 мг (0.525 ммоль) **L1** и 57 мг (0.26 ммоль) NiBr₂ в 2.6 мл MeOH. Раствор выдерживали в течение 18 ч.

Катализатор 3 приготовлен растворением 74.0 мг (0.252 ммоль) L1 и 59.8 мг (0.252 ммоль) NiCl₂·6H₂O в 2.52 мл MeOH. Раствор выдерживали в течение 18 ч.

Катализатор 4 приготовлен растворением 138.8 мг (0.472 ммоль) **L1** и 56.1 мг (0.236 ммоль) NiCl₂·6H₂O в 2.36 мл MeOH. Раствор выдерживали в течение 18 ч.

Катализаторы на основе Со(II)

Катализатор 5 приготовлен растворением в атмосфере аргона 93.2 мг (0.317 ммоль) **L1** и 75.4 мг (0.317 ммоль) CoCl₂·6H₂O в 3.17 мл MeOH. Раствор выдерживали в течение 18 ч.

Катализатор 6 приготовлен растворением в атмосфере аргона 140.5 мг (0.478 ммоль) **L1** и 56.9 мг (0.239 ммоль) CoCl₂·6H₂O в 2.39 мл MeOH. Раствор выдерживали в течение 18 ч.

Катализатор 7 приготовлен растворением 156.6 мг (0.533 ммоль) **L1** и 42.2 мг (0.178 ммоль) $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ в 1.78 мл МеОН. Раствор выдерживали в течение 18 ч.

(*R*)-Диэтил-2-(1-нитропентан-2-ил)малонат (85). Выход: 79%. Светло-желт. масло; т. кип. 105-112°С (3.8×10^{-2} мм рт. ст.). [α]_D²⁰ +8.36°. Спектр ИК (KBr), см⁻¹: 2967 (с.), 2940 (с.), 2877 (ср.), 1732 (с.), 1551 (с.), 1466 (с.), 1446 (ср.), 1373 (ср.), 1304 (ср.), 1265 (ср.), 1219 (ср.), 1180 (ср.), 1157 (ср.), 1096 (сл.), 1026 (с.), 864 (сл.), 810 (сл.), 737 (сл.), 698 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.88 т (3H, ³J_{HH} 6.84 Гц, CH₃), 1.24 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.08 Гц), 1.38-1.42 м (4H, CH₂), 2.87-2.92 м (1H, <u>CHC</u>₃H₇), 3.57 д (1H, ³J_{HH} 5.72 Гц, <u>CH</u>CO), 4.18-4.22 м (4H, CH₂O), 4.49 дд (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ³J_{HH} 6.9 Гц, ²J_{HH} 13.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 14.1 (CH₃), 19.9 (<u>C</u>H₂CH₃), 32.2 (<u>C</u>H₂C₂H₅), 36.7 (<u>C</u>HC₃H₇), 52.7 (<u>C</u>H(COOEt)₂), 61.8 (<u>C</u>H₂O), 61.9 (<u>C</u>H₂O), 76.75 (<u>C</u>H₂NO₂), 167.85 (<u>C</u>=O), 168.05 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₂H₂1NO₆, %: C, 52.35; H, 7.69; N, 5.09. Найдено, %: C 52.29; H 7.73; N 5.07. ВЭЖХ (Chiralpak OD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 98 : 2, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): $t_r = 5.27$ мин. (*R*), 6.75 мин (*S*).

(S)-Диэтил-[1-(адамантан-1-ил)-2-нитроэтил]малонат (89). К смеси 25.8 г (162 ммоль) диэтилмалоната и 6.60 г (32.0 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-

2-нитроэтилена (88) добавляли при 50°С и перемешивании несколькими порциями комплекс (1*R*,2*R*)-29 (1.29 г, 1.60 ммоль) в течение 72 ч. Затем избыток диэтилмалоната упаривали при 95-100°С (10 мм рт. ст.). Продукт выделяли флэш-хроматографией (элюент: CHCl₃/EtOH, 0-5% EtOH). Выход: 10.2 г (87%). Светло-желт. масло. [а]_D²⁰ +9.60° (с 1.0, СНСl₃). 92% ее. Спектр ИК (KBr), см⁻¹: 2982 (сл.), 2905 (ср.), 2851 (сл.), 1732 (с.), 1555 (с.), 1447 (сл.), 1381 (сл.), 1288 (сл.), 1211 (сл.), 1180 (сл.), 1153 (сл.), 1099 (сл.), 1033 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 1.25 т (3Н, CH₃, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 1.27 т (3Н, CH₃, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 1.40-1.44 м (3H, Ad), 1.55-1.61 м (6H, Ad), 1.66-1.70 м (3H, Ad), 1.98 уш. с (3H, Ad), 2.80-2.84 м (1H, <u>CH</u>Ad), 3.79 д (1H, <u>CH</u>CO, ³*J*_{HH} 2.8 Гц), 4.16-4.20 м (4H, CH₂O), 4.75 дд (1H, CH₂NO₂, ³*J*_{HH} 6.7 Гц, ²*J*_{HH} 15.5 Гц), 4.85 дд (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ³*J*_{HH} 3.0 Гц, ²*J*_{HH} 15.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 14.01 (CH₃), 14.04 (CH₃), 28.3 (CH, Ad), 36.1 (C, Ad), 36.6 (CH₂, Ad), 39.4 (CH₂, Ad), 47.3 (CHAd), 49.0 (CH(COOEt)₂), 61.7 (CH₂O), 62.3 (CH₂O), 73.3 (CH₂NO₂), 169.0 (C=O), 169.3 (C=O). APPI-HRMS (*m*/*z*): [M+H]⁺ вычислено для С₁₉Н₂₉NO₆·H⁺, 368.2068; найдено: 368.2066. ВЭЖХ (Chiralpak OD-3, нгексан/*i*-PrOH 98 : 2, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): t_r = 4.43 мин. (*S*), 6.75 мин (*R*).

(S)-Диэтил-[2-нитро-1-(4-метилфенил)этил]малонат (106). Выход: 84%. Светло-желт. масло. $[\alpha]_D^{20}$ +5.32° (*c* 2.5, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 2982 (сл.), 1732 (о.с.), 1555 (о.с.), 1516 (сл.), 1447 (сл.), 1369 (ср.), 1300 (ср.), 1258 (ср.), 1180 (ср.), 1153 (ср.), 1030 (с.), 818 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.02 т (3H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, CH₃), 1.22 т (3H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, CH₃), 2.27 с (3H, CH₃, *p*-Tol), 3.77 д (1H, ³*J*_{HH} 9.6 Гц, <u>CH</u>CO), 3.96 кв (2H, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, <u>CH₂O), 4.20 кв (2H, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, <u>CH₂O), 4.15-4.22 м (1H, <u>CH</u>C₆H₄CH₃), 4.78-4.91 м (2H, <u>CH₂NO₂), 7.09 с (4H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 14.1 (CH₃), 21.1 (CH₃, *p*-Tol), 42.7 (<u>C</u>HCH₂NO₂), 55.1 (<u>C</u>H(COOEt)₂), 61.9 (<u>CH₂O), 62.2 (<u>C</u>H₂O), 76.5 (<u>C</u>H₂NO₂), 127.9 (CH, аром.), 129.7 (CH, аром.), 133.2 (С, аром.), 138.1 (С, аром.), 167.0 (<u>C</u>=O), 167.6 (<u>C</u>=O). Вычислено для С₁₆H₂₁NO₆, %: С 59.43, H 6.55, N 4.33. Найдено, %: С 59.39, H 6.59, N 4.37. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH = 82/18, 1.2 мл/мин, λ = 210 нм; время выхода: (*R*) 11.6 мин, (*S*) 24.2 мин).</u></u></u></u>

(*S*)-Диметил-[2-нитро-1-(4-хлорфенил)этил]малонат (107). Выход: 72%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 94-96°С. [α]_D²⁰-11.2 (*c* 2.5, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 2961 (сл.), 1748 (о.с.), 1726 (о.с.), 1553 (о.с.), 1493 (ср.), 1441 (ср.), 1429 (ср.) 1375 (ср.), 1341 (с.), 1317 (с.), 1285 (сл.), 1258 (о.с.), 1225 (ср.), 1192 (с.), 1153 (о.с.), 1098 (ср.), 1016 (ср.), 986 (ср.), 901 (ср.), 831 (о.с.), 816 (ср.), 704 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.57 с (3H, CH₃), 3.75 с (3H, CH₃), 3.80 д (1H, ³*J*_{*HH*} 8.9 Гц, <u>CH</u>CO), 4.18-4.29 м (1H, <u>CH</u>C₆H₄Cl), 4.80-4.91 м (2H, <u>СН</u>₂NO₂), 7.17 д (2H, ³*J*_{HH} 9.6 Гц), 7.27 д (2H, ³*J*_{HH} 9.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.4 (<u>C</u>HC₆H₄Cl), 53.0 (CH₃), 53.2 (CH₃), 54.4 (<u>C</u>HCO), 77.3 (<u>C</u>H₂NO₂), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 134.5 (C), 134.7 (C), 166.1 (C=O), 167.7 (C=O). Вычислено для C₁₃H₁₄ClNO₆, %: C 49.46, H 4.47, N 4.44. Найдено, %: C 49.02, H 4.51, N 4.40. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH = 82/18, 1.2 мл/мин, λ = 210 нм; время выхода: (*R*) 15.4 мин, (*S*) 31.6 мин).

(*R*)-Диэтил-2-[1-(4-хлорфенил)-2-нитроэтил]малонат (108). Выход: 86%; $[\alpha]_D^{20}$ -6.76 (*c* 2.5, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 2899 (С-H), 1743 (С=О), 1550, 1373 (NO₂). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.07 т (3H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, CH₃), 1.23 т (3H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц, CH₃), 3.76 д (1H, ³*J*_{HH} 9.6 Гц, <u>CH</u>CO), 4.02 кв (2H, ³*J*_{HH} 9.6 Гц, <u>CH₂O</u>), 4.17-4.26 м (1H, <u>CH</u>C₆H₄Cl, 2H, <u>CH₂O</u>), 4.79-4.91 м (2H, <u>CH₂NO₂), 7.16 д д (2H, ³*J*_{HH} 8.5 Гц), 7.27 д (2H, ³*J*_{HH} 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (CH₃), 14.1 (CH₃), 42.4 (<u>C</u>HC₆H₄Cl), 54.8 (<u>C</u>HCO), 61.1 (CH₂O), 62.4 CH₂O), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 134.4 (C), 134.8 (C), 166.7 (C=O), 167.3 (C=O). Вычислено для C₁₅H₁₈ClNO₆, %: C 52.41, H 5.28, N 4.07. Найдено, %: C 52.32, H 5.35, N 4.11. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH = 82/18, 1.2 мл/мин, λ = 210 нм; время выхода: (*R*) 15.1 мин, (*S*) 30.9 мин).</u>

(*R*)-Диметил-2-[1-(4-метокси-3-циклопентилоксифенил)-2-нитроэтил]малонат (110). К раствору 28.5 г нитроалкена 100 и 17.1 г диметилмалоната 90 в 140 мл CH₂Cl₂ добавляли 1.62 г комплекса (1S,2S)-29 и раствор кипятили в течение 48 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход: 41.2 г (90%). Бесцв. кристаллы; т. пл. 95-97°С (MeOH). [α]_D²⁰ -9.40 (*с* 2.5, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.53-1.72 м (2Н, циклопентил), 1.75-2.08 (6Н, циклопентил), 3.54 с (3Н, <u>CH</u>₃O), 3.74 с (3H, <u>CH</u>₃O), 3.77 с (3H, <u>CH</u>₃O), 3.84 д (1H, <u>CH</u>CO, ³*J*_{HH} 9.3 Гц), 4.20-4.25 м (1H, CH), 4.68-4.71 м (1H, CH-O, циклопентил), 4.82-4.94 м (2H, <u>СН</u>₂NO₂), 6.70-6.90 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 24.0 (CH₂, циклопентил), 32.8 (CH₂, циклопентил), 42.6 (CH), 52.8 (CHCO), 53.0 (CH₃O), 54.8 (<u>CH</u>₃O), 55.9 (<u>CH</u>₃O), 77.8 (<u>CH</u>₂NO₂), 80.5 (<u>C</u>H-O), 112.1 (CH, аром.), 114.6 (СН, аром.), 119.9 (СН, аром.), 128.1 (С, аром.), 147.6 (С, аром.), 149.8 (C, аром.), 167.3 (C=O), 168.0 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₅NO₈, %: C 57.71, H 6.37, N 3.54. Найдено, %: С 57.60, Н 6.29, N 3.56. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH = 82/18, 1.2 мл/мин, λ = 210 нм; время выхода: (*R*) 13.1 мин, (*S*) 42.8 мин).

(*R*)-Диэтил-2-[1-нитропропан-2-ил]малонат (111). Выход: 96%. Светло-желт. масло; т. кип. 105-112°С (3.8×10⁻² мм рт. ст.). [α]_D²⁰ +12.1 (*c* 2.5, CHCl₃); 79.7% *ее*. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.10 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.8 Гц), 1.24 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 2.99-3.03 м (1H, <u>CH</u>CH₃), 3.44 д (1H, <u>CH</u>CO, ³*J*_{HH} 6.6 Гц), 4.18-4.22 м (4H, CH₂O), 4.42 дд (1H, CH₂NO₂, ³*J*_{HH} 7.9 Гц, ²*J*_{HH} 12.7 Гц), 4.60 дд (1H, CH₂NO₂, ³*J*_{HH} 5.0 Гц, ²*J*_{HH} 12.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 14.1 (CH₃), 15.5 (CH₃), 32.01 (<u>C</u>HCH₃), 54.2 (<u>C</u>HCO), 61.88 (<u>C</u>H₂O), 61.92 (<u>C</u>H₂O), 78.6 (<u>C</u>H₂NO₂), 167.68 (<u>C</u>=O), 167.72 (<u>C</u>=O). Массспектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* (*I*_{отн}, %): 186 (5) [M - CH₃NO₂]⁺, 168 (32), 140 (17), 113 (27), 80 (25), 69 (100). Вычислено для C₁₀H₁₇NO₆, %: C 48.58, H 6.93, N 5.67. Найдено, %: C 48.62, H 6.89, N 5.71. ВЭЖХ (Chiralpak OD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 95 : 5, 1.0 мл/мин, λ 210 нм): *t*_r = 8.9 мин. (*R*), 10.5 мин (*S*).

(*S*)-Диэтил-2-(4-метил-1-нитропентан-2-ил)малонат (112). Выход: 87%. Светло-желт. масло; т. кип. 112-116°С (7.3×10⁻² мм рт. ст.). [α]_D²⁰ -6.8 (*c* 1.5, CHCl₃); 88% *ee*. ЯМР ¹H (CDCl₃) *δ*, м.д.: 0.85-0.87 м (6H, CH₃), 1.20-1.29 м (6H, CH₃, 2H, H-3), 1.57-1.63 м (1H, H-4), 2.87-2.92 м (1H, H-2), 3.55 д (1H, <u>CH</u>CO, ³*J*_{HH} 5.6 Гц), 4.13-4.19 м (4H, CH₂O), 4.46 дд (1H, H-1, ²*J*_{HH} 13.2, ³*J*_{HH} 6.4 Гц), 4.65 дд (1H, H-1, ²*J*_{HH} 13.2, ³*J*_{HH} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 13.8 (CH₃), 13.9 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.2 (CH₃), 25.0 (C-4), 34.7 (C-2), 38.9 (C-3), 52.6 (<u>C</u>HCO), 61.6 (<u>C</u>H₂O), 61.7 (<u>C</u>H₂O), 76.8 (C-1), 167.7 (<u>C</u>=O), 167.9 (<u>C</u>=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m*/*z* (І_{отн}, %): 244 (26) [M-NO₂]⁺, 243 (10) [M-HNO₂]⁺, 169 (18), 160 (100), 133 (34), 123 (18), 95 (16), 43 (14). Вычислено для С₁₃H₂₃NO₆, %: С 53.97, H 8.01, N 4.84. Найдено, %: С 53.89, H 8.11, N 4.87. ВЭЖХ (Chiralpak OD, *н*-гексан/*i*-PrOH 98 : 2, 1 мл/мин, λ 210 нм): *t*_г = 6.4 мин (*R*), 8.8 мин (*S*).

(2*R*,3*S*)-Этил-2-ацетил-4-нитро-3-фенилбутаноат (113). Выход: 35%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 72-75°С (циклогексан). [α]_D²⁰ +146.6 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 0.99 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 2.29 с (3H, CH₃), 3.95 кв (2H, CH₂, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.11 д (1H, CH, ³J_{HH} 10.1 Гц), 4.16-4.22 м (1H, <u>CH</u>Ph), 4.74 д (2H, <u>CH</u>₂NO₂, ³J_{HH} 6.1 Гц), 7.18-7.20 м (2H, аром.), 7.24-7.32 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 13.8 (CH₃), 30.2 (CH₃), 42.4 (<u>C</u>HPh), 62.0 (<u>C</u>HCO), 62.1 (<u>C</u>H₂O), 78.0 (<u>C</u>H₂NO₂), 128.1 (C-2, аром.), 128.4 (C-4, аром.), 129.1 (C-3, аром.), 136.5 (C-1, аром.), 167.0 (<u>C</u>=O), 201.3 (<u>C</u>=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 279 [M]⁺, 191 (25), 189 (32), 159 (25), 145 (35), 115 (17), 104 (12), 91 (20), 77 (12), 51 (7). Вычислено для C₁₄H₁₇NO₅, %: С 60.21, H 6.14, N 5.01. Найдено, %: С 60.89, H 6.41, N 4.78. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 95 : 5, 1 мл/мин, λ 210 нм): *t*_r = 12.10 мин (2*R*,3*S*), 17.80 мин (2*S*,3*R*), 19.00 мин (2*S*,3*S*), 32.60 мин (2*R*,3*R*).

(2*R*,3*S*)-Этил-2-ацетил-4-нитро-3-(4-хлорфенил)бутаноат (114). Выход: 29%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 79-82°С (циклогексан). $[\alpha]_D^{20}$ +115.7 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.04 т (3H, CH₃, ³J_{HH}

7.3 Гц), 2.29 с (3H, CH₃), 3.98 кв (2H, CH₂O, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 4.07 д (1H, <u>CH</u>CO, ³*J*_{HH} 10.1 Гц), 4.14-4.22 м (1H, <u>CH</u>C₆H₄Cl), 4.70 д (1H, <u>CH₂NO₂</u>, ²*J*_{HH} 1.4 Гц), 4.72 с (1H, <u>CH₂NO₂</u>), 7.14 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 8.5 Гц), 7.28 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 30.2 (CH₃), 41.8 (<u>CHC₆H₄Cl</u>), 61.8 (<u>CHCO</u>), 62.2 (<u>CH₂O</u>), 77.8 (<u>CH₂NO₂</u>), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 134.3 (C), 135.1 (C), 166.7 (CO), 200.9 (CO). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*_{отн}, %): 313 (1) [M]⁺, 225 (78), 193 (46), 179 (42), 165 (12), 138 (24), 115 (25), 103 (12), 75 (7), 43 (100). (78), 193 (46), 179 (42), 165 (12), 138 (24), 115 (25), 103 (12), 75 (7), 43 (100). Bычислено для C₁₄H₁₆CINO₅, %: C 53.60, H 5.14, N 4.46. Найдено, %: C 53.98, H 5.45, N 4.19. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 95 : 5, 1 мл/мин, λ 210 HM): *t*_r = 14.25 мин (2*R*,3*S*), 21.7 мин (2*S*,3*R*).

(2*R*,3*S*)-Этил-2-ацетил-3-(4-метоксифенил)-4-нитробутаноат (115). Выход: 41%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 82-85°С (ЕtOH). $[\alpha]_D^{20}$ +91.9° (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* >99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.03 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.3 Гц), 2.29 с (3H, CH₃), 3.76 с (3H, CH₃O), 3.97 кв (2H, CH₂O, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.06 д (1H, <u>CH</u>CO, ³J_{HH} 10.1 Гц), 4.11-4.18 м (1H, <u>CH</u>C₆H₄OMe), 4.70 д (1H, <u>CH₂NO₂</u>, ²J_{HH} 2.1 Гц), 4.71 с (1H, <u>CH₂NO₂</u>), 6.82 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.11 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 13.9 (CH₃), 30.2 (CH₃), 41.7 (<u>CHC₆H₄OMe</u>), 55.3 (CH₃O), 62.0 (CH₂O), 62.3 (<u>CH</u>CO), 78.2 (<u>CH₂NO₂</u>), 114.4 (CH), 128.3 (C), 129.2 (CH), 159.5 (C), 166.0 (<u>C</u>=O), 201.4 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₁₅H₁₉NO₆, %: С 58.25; H 6.19; N 4.53. Найдено, %: С 58.65; H 6.32; N 4.24. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 95 : 5, 1 мл/мин, λ 210 нм): *t*_r = 13.17 мин (2*R*,3*S*), 20.8 мин (2*S*,3*R*).

(2*R*,3*S*)-Этил-2-ацетил-4-нитро-3-(4-нитрофенил)бутаноат (116). Выход: 35%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 102-106°С (ЕtOH). $[\alpha]_D^{20}$ +102.1° (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.05 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 2.28 с (3H, CH₃), 3.99 кв (2H, CH₂O, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.13 д (1H, CHCO, ³J_{HH} 10.1 Гц), 4.29-4.35 м (1H, <u>CH</u>C₆H₄NO₂), 4.76 с (1H, <u>CH</u>₂NO₂), 4.78 д (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ²J_{HH} 2.1 Гц), 7.41 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.7 Гц), 8.18 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (CH₃), 30.2 (CH₃), 41.9 (<u>C</u>HC₆H₄NO₂), 61.4 (<u>C</u>HCO), 62.5 (<u>C</u>H₂O), 77.3 (<u>C</u>H₂NO₂), 124.2 (CH), 129.1 (CH), 144.1 (C), 147.9 (C), 166.4 (CO), 200.3 (CO). Вычислено для C₁₄H₁₆N₂O₇, %: C 51.85, H 4.97, N 8.64. Найдено, %: C 54.38; H 5.30 N 8.21. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 95 : 5, 1 мл/мин, λ 210 нм): *t*_г = 27.11 мин (2*R*,3*S*), 49.31 мин (2*S*,3*R*).

(2*R*,3*S*)-Этил-2-(1-адамантоил)-4-нитро-3-фенилбутаноат (117). Выход: 75%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 175-176°С (циклогексан). [α]_D²⁰ +146.6 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee*>99%. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 1.26 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0 Гц), 1.40-1.60 м (9H, Ad), 1.60-1.75 м (3H, Ad), 1.93 уш. с (3H, Ad), 4.10-4.25 м (2H, CH₂O, 1H, <u>CH</u>Ph), 4.33 д (1H, CH-CO, ³J_{HH} 9.6 Гц), 4.85-4.87 м (2H, <u>CH₂NO₂)</u>. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.1 (CH₃), 27.7 (CH, Ad), 36.3 (CH₂, Ad), 37.6 (CH₂, Ad), 43.4 (CH, Ad), 47.7 (C, Ad), 55.4 (<u>C</u>HPh), 62.1 (<u>CH₂O), 77.5 (<u>CH₂NO₂), 128.3</u> (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 137.2 (C, Ph), 167.5 (C=O), 206.7 (C=O). Вычислено для C₂₃H₂₉NO₅, %: С 69.15, H 7.32, N 3.51. Найдено, %: С 69.01, H 7.39, N 3.59. ВЭЖХ (Chiralpak OD-3, *н*-гексан/*i*-РгОН 95 : 5, 1 мл/мин, λ 210 нм): $t_r = 10.21$ мин (2*R*,3*S*), 13.29 мин (2*S*,3*R*).</u>

1-(Адамант-1-ил)-2-[(1*S***)-2-нитро-1-фенилэтил)]бутан-1,3-дион (118). Выход: 31%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 188-189°С (ЕtOH). [\alpha]_D^{20} +166.9 (***c* **1.0, CHCl₃);** *dr* **1/-,** *ee* **> 99%. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3522, 2928, 2907, 2851, 1721, 1684, 1547, 1452, 1375, 770, 702. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), \delta, м.д.: 1.69-1.77 м (12H, Ad), 1.90 с (3H, CH₃), 2.06 с (3H, Ad), 4.29 дт (1H, <u>CH</u>-Ph, ³***J***_{HH} 4.4 Гц, ³***J***_{HH} 10.0 Гц), 4.47 дд (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ³***J***_{HH} 4.4 Гц, ³***J***_{HH} 13.0 Гц), 4.57-4.62 м (1H, <u>CH</u>-CO, 1H, <u>CH</u>₂NO₂), 7.20-7.22 м (2H, Ph), 7.25-7.34 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) \delta, м.д.: 27.7 (3CH, Ad), 28.4 (<u>CH</u>₃CO), 36.3 (CH₂, Ad), 37.8 (CH₂, Ad), 44.5 (<u>CH</u>Ph), 48.3 (C, Ad), 64.7 (<u>CH</u>CO), 78.2 (<u>CH</u>₂NO₂), 128.3 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 135.6 (<u>C</u>, Ph), 201.3 (<u>C</u>=O), 208.7 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₂₂H₂₇NO₄, %: C 71.52, H 7.37, N 3.79. Найдено, %: C 71.43, H 7.41, N 3.85. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak OD-3; гексан/***i***-PrOH 85:15; скорость потока 1.2 мл/мин; \lambda 210 нм): t_r = 9.49 ((***S***)-изомер), 12.75 ((***R***)-изомер), 13.57 ((***S***)-изомер), 15.10 ((***R***)-изомер) мин. Вычислено для C₂₂H₂₇NO₄, %: C 71.52, H 7.37, N 3.79. Найдено, %: C 71.53, H 7.31, N 3.75.**

1-(Адамант-1-ил)-2-[(1*S***)-2-нитро-1-(4-фторфенил)этил)]бутан-1,3дион (119) Выход: 15%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 173-174°С (ЕtOH). [\alpha]_D^{20} +153.1° (***c* **1.0, CHCl₃);** *dr* **1/-,** *ee* **> 99%. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 2918, 2856, 1724, 1686, 1549, 1375, 1225, 1161. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) \delta, м. д.: 1.64-1.67 м (3H, Ad), 1.74-1.77 м (9H, Ad), 1.90 с (3H, CH₃), 2.05 уш. с (3H, Ad), 4.29 дт (1H, <u>CH</u>-Ph, ³***J***_{HH} 4.2 Гц, ²***J***_{HH} 10 Гц), 4.43 дд (1H, <u>CH₂NO₂</u>, ³***J***_{HH} 4.12 Гц, ²***J***_{HH} 12.6 Гц), 4.51-4.56 м (1H, <u>CH</u>-C=O, 1H, <u>CH₂NO₂</u>), 7.01 м (2H, аром.), 7.17-7.22 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) \delta, м.д.: 27.7 (CH, Ad), 28.3 (<u>CH₃CO</u>), 36.2 (CH₂, Ad), 37.8 (CH₂, Ad), 43.8 (C-1), 48.3 (C, Ad), 65.9 (<u>C</u>HCO), 78.2 (<u>CH₂NO₂), 116.4 д (CH, аром., ²***J***_{CF} 8.0 Гц), 130.1 д (CH, аром., ³***J***_{CF} 8.0 Гц), 131.4 д (C, аром., ⁴***J***_{CF} 8.0 Гц), 161.4 д (C, аром., ¹***J***_{CF} 247.0 Гц), 201.1 (<u>C</u>=O),**</u> 208.5 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₂₂H₂₆FNO₄, %: C 68.20, H 6.76, N 3.62. Найдено, %: C 68.15, H 6.81, N 3.69.

1-(Адамант-1-ил)-2-[(1*S*)-2-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)этил)]бутан-1,3-дион (120). Выход: 16%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 152-153°С (ЕtOH). $[\alpha]_D^{20}$ +106.5° (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 2918, 2857, 1717, 1549, 1346, 1126. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.48-1.79 м (12H, Ad), 1.93 с (3H, CH₃), 2.06 уш. с (3H, Ad), 3.77 с (6H, CH₃O), 3.83 с (6H, CH₃O), 4.22 дт (1H, <u>CH</u>-Ph, ³*J*_{HH} 4.4 Гц, ²*J*_{HH} 9.8 Гц), 4.40-4.46 дд (1H, <u>CH</u>₂NO₂, ³*J*_{HH} 4.4 Гц, ²*J*_{HH} 12.6 Гц), 4.53-4.59 м (1H, <u>CH</u>₂NO₂, 1H, <u>CH</u>CO), 6.37 с (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 27.8 (CH, Ad), 28.6 (<u>C</u>H₃CO), 36.3 (CH₂, Ad), 37.9 (CH₂, Ad), 44.7 (C-1), 48.3 (C, Ad), 56.4 (CH₃O), 60.9 (CH₃O), 65.7 (<u>C</u>HCO), 77.3 (<u>C</u>H₂NO₂), 105.7 (CH, аром.), 131.2 (С, аром.), 138.2 (С, аром.), 153.7 (С, аром.), 201.3 (<u>C</u>=O), 208.7 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₂₅H₃₃NO₇, %: C 65.34, H 7.24, N 3.05. Найдено, %: C 65.27, H 7.29, N 3.11.

Исследование реакции ацетоуксусного эфира с ω -нитростиролом в присутствии комплекса (1*R*,2*R*)-29 методом ЯМР ¹Н (зависимость *dr* от глубины протекания реакции). Ацетоуксусный эфир (34.0 мг, 0.261 ммоль) и ω -нитростирол (39.0 мг, 0.261 ммоль) растворяли в 750 мкл CDCl₃ и к полученному раствору добавляли 4.5 мкл (около 0.04 ммоль) циклогексана в качестве внутреннего стандарта. Снимали спектр ЯМР ¹Н реакционной смеси. Затем в ампулу добавляли 52.2 мкл 0.1М раствора катализатора в CDCl₃ и проводили анализ реакционной смеси методом ЯМР ¹Н через определенные промежутки времени. Соотношение (2*R*,3*S*)- и (2*S*,3*S*)-изомеров продукта реакции **113** определяли по интегральным интенсивностям сигналов метильных групп (2*R*,3*S*)-**113** при 2.29 м.д. и (2*S*,3*S*)-**113** при 2.03 м.д.

3.7 Асимметрическое присоединение β-кетосульфонов и β-кетосульфоксидов к нитроалкенам

Общая методика исследования реакции β -кетосульфонов (129а-г) с нитроалкенами в присутствии комплексов металлов. К раствору 1.05 ммоль нитроалкена и 1.00 ммоль β -кетосульфона в 1.5 мл соответствующего растворителя добавляли 0.02 ммоль комплекса металла. Реакционную смесь перемешивали при 20°С 48 ч, затем упаривали в вакууме. Конверсию исходных реагентов и 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. Энантиомерный состав продуктов реакции определяли методом ВЭЖХ с неподвижной стационарной фазой.

(2*R*,3*S*)-4-Нитро-1,3-дифенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1-он (133а) Выход: 77%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 139-141°С (толуол). [α]_D²⁰ +31.9 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3065 (сл.), 3036 (сл.), 2970 (сл.), 2924 (сл.), 1682 (с.), 1597 (ср.), 1582 (ср.), 1547 (с.), 1497 (ср.), 1447 (с.), 1377 (ср.), 1366 (сл.), 1346 (сл.), 1304 (с.), 1275 (с.), 1221 (ср.), 1142 (с.), 1082 (с.), 991 (ср.), 935 (ср.), 839 (сл.), 762 (ср.), 746 (с.), 735 (с.), 721 (с.), 698 (с.), 683 (о.с.), 650 (ср.), 633 (ср.), 611 (ср.), 563 (с.), 544 (ср.), 521 (о.с.), 451 (ср.), 419 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д. 4.52-4.57 м (1H, H-3), 5.09 дд (1H, H-4, ²J_{HH} 14.0 Гц, ³J_{HH} 10.1 Гц), 5.32 дд (1H, H-4, ²J_{HH} 14.0 Гц, ³J_{HH} 3.4 Гц), 5.46 д (1H, H-2, ³J_{HH} 5.0 Гц), 7.04-7.79 м (15H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.6 (С-3), 71.4 (С-2), 76.6 (С-4), 127.8, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 129.4, 129.5, 134.4, 134.6, 136.0, 137.2, 137.8, 192.2 (С-1). APPI-HRMS (*m*/*z*): [M+NH₄]⁺ вычислено для С₂₂H₁₉NO₅S·NH₄⁺, 427.1322; найдено: 427.1326.

4-Нитро-1,3-дифенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1-он (смесь диастереомеров (2*R*,3*S*)-**133а** и (2*S*,3*S*)-**1336**). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 4.40-4.47 м (1H, H-3, **1336**), 4.52-4.57 м (1H, H-3, **133a**), 5.09 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 10.1 Гц, **133a**), 5.12 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.3 Гц, ³*J*_{HH} 10.6 Гц, **1336**), 5.32 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 3.4 Гц, **133a**), 5.46 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 5.0 Гц, **133a**), 5.58 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.3 Гц, ³*J*_{HH} 3.9 Гц, **1336**), 5.61 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 11.4 Гц, **1336**), 7.04-7.79 м (15H, **133a**, 15H, **1336**, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м. д.: 42.65 (C-3, **133a**), 43.35 (C-3, **1336**), 71.14 (C-2, **1336**), 71.36 (C-2, **133a**), 76.60 (C-4, **133a**), 78.05 (C-4, **1336**), 127.81 (**133a**), 128.25 (**1336**), 128.57 (**1336**), 128.66 (**133a**), 128.80 (**133a**), 128.85 (**133a**), 129.13 (**1336**), 129.15 (**8a**), 129.42 (**8a**), 129.46 (**8a**), 129.96 (**1336**), 133.91 (**1336**), 134.40 (**133a**), 134.63 (**133a**), 137.78 (**133a**), 191.03 (C-1, **1336**), 192.23 (C-1, **133a**). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 85/15, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 21.1 мин (2*S*,3*S*), 23.2 мин (2*R*,3*S*); 27.4 мин (2*R*,3*R*); 44.10 мин (2*S*,3*R*).

(2*R*,3*S*)-4-Нитро-3-фенил-2-(фенилсульфонил)-1-(4-хлорфенил)бутан-1-он (136а) Выход: 72%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 220-222°С (ЕtOH). [α]_D²⁰ +26.1 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3082 (сл.), 3030 (сл.), 2984 (сл.), 2954 (сл.), 1680 (с.), 1589 (ср.), 1573 (ср.), 1549 (о.с.), 1495 (сл.), 1450 (ср.), 1441 (ср.), 1402 (ср.), 1387 (ср.), 1365 (ср.), 1323 (сл.), 1304 (о.с.), 1277 (с.), 1221 (ср.), 1142 (с.), 1092 (с.), 1080 (сл.), 993 (с.), 837 (ср.), 829 (ср.), 787 (с.), 762 (ср.), 750 (с.), 729 (с.), 702 (с.), 681 (с.), 646 (с.), 629 (с.), 586 (ср.), 561 (о.с.), 538 (ср.), 521 (о.с.), 486 (с.), 449 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 4.45-4.55 м (1H, H-3), 5.06 дд (1H, H-4, ${}^{2}J_{\text{HH}}$ 14.0 Гц, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 9.8 Гц), 5.26 дд (1H, H-4, ${}^{2}J_{\text{HH}}$ 14.0 Гц, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 5.41 д (1H, H-2, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 5.0 Гц), 7.00-7.74 м (14H, аром.). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.40 (C-3), 71.14 (C-2), 77.32 (C-4), 128.25, 128.37, 128.57, 128.60, 129.13, 129.25, 129.96, 133.89, 134.91, 136.39, 136.63, 191.03 (C-1). APPI-HRMS (m/z): [M+NH₄]⁺ вычислено для C₂₂H₁₈CINO₅S·NH₄⁺, 461.0932; найдено: 461.0935. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH = 70/30, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 9.71 мин (2*R*,3*S*), 15.33 мин (2*S*,3*R*).

4-Нитро-3-фенил-2-(фенилсульфонил)-1-(4-хлорфенил)бутан-1-он (смесь диастереомеров (2*R*,3*S*)-**136а** и (2*S*,3*S*)-**136б**). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO*d*⁶) δ, м.д.: 4.00-4.15 м (1H, H-3, **1366**), 4.25-4.35 м (1H, H-3, **136а**), 4.80-4.90 м (2H, H-4, **136а**), 5.08-5.15 м (1H, H-4, **1366**), 5.65 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.0 Гц, ³*J*_{HH} 3.6 Гц, **1366**), 5.72 с, 6.16 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 9.2 Гц, **136а**), 6.49 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 11.2 Гц, **1366**), 6.95–8.10 м (14H, **136а**, 14H, **1366**, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*⁶) δ, м. д.: 43.71 (С-3, **1366**), 43.96 (С-3, **136а**), 69.53 (С-2, **136а**), 69.67 (С-2, **1366**), 78.31 (С-4, **1366**), 78.87 (С-4, **136а**), 128.59, 128.61, 128.81, 129.07, 129.16, 129.24, 129.45, 129.64, 129.96, 130.78, 131.62, 134.60, 135.00, 135.25, 135.59, 136.01, 136.11, 136.69, 137.81, 138.92, 139.75, 140.50, 140.54, 190.75 (С-1, **1366**), 191.51 (С-1, **136а**).

(25,35)-1-(3-Метоксифенил)-4-нитро-3-фенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1-он (137б). Выход: 46%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 154-155°С (ЕtOH). [a]_D²⁰ -28.0 (с 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3091 (сл.), 3065 (сл.), 2976 (сл.), 2943 (сл.), 1682 (ср.), 1674 (ср.), 1599 (ср.), 1584 (ср.), 1549 (о.с.), 1493 (ср.), 1449 (ср.), 1425 (ср.), 1144 (о.с.), 1082 (с.), 1038 (ср.), 984 (ср.), 924 (сл.), 889 (cp.), 833 (cp.), 804 (cp.), 789 (cp.), 775 (c.), 752 (c.), 719 (c.), 700 (c.), 687 (c.), 629 (сл.), 611 (о.с.), 550 (о.с.), 517 (о.с.), 459 (сл.), 420 (ср.) Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.68 с (3H, CH₃O), 4.41-4.47 м (1H, H-3), 5.12 дд (1H, H-4, ²J_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 11.0 Гц), 5.54-5.62 м (1Н, Н-4 + 1Н, Н-2), 6.83-7.80 м (14Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.4 (C-3), 55.5 (CH₃O), 71.4 (C-2), 78.0 (C-4), 112.3, 120.5, 120.9, 128.4, 128.6, 129.1, 129.2, 129.5, 130.0, 134.9, 159.6, 190.9 (C-1). **APPI-HRMS** (m/z): $[M+NH_4]^+$ вычислено ДЛЯ C₂₃H₂₁NO₆S·NH₄⁺, 457.1428; найдено: 457.1431.

1-(3-Метоксифенил)-4-нитро-3-фенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1он (смесь диастереомеров (2*R*,3*S*)-137а и (2*S*,3*S*)-1376). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.68 с (3H, CH₃O, 1376), 3.76 с (3H, CH₃O, 137а), 4.41-4.47 м (1H, H-3, 1376), 4.52-4.57 м (1H, H-3, 137а), 5.08 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 10.3 Гц, 137а), 5.12 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 11.0 Гц, 1376), 5.32 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 3.4 Гц, 137а), 5.43 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 5.0 Гц, 137а), 5.54-5.62 м (1H, H-4 + 1H, H-2, **1376**), 7.80-6.83 м (14H, **137a**, 14H, **1376**, аром.). ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 75/25, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 13.92 мин (2*S*,3*S*), 15.76 мин (2*R*,3*S*), 16.50 мин (2*S*,3*R*), 30.23 мин (2*R*,3*R*).

(2R,3S)-1-Адамантил-4-нитро-3-фенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1он (138а). Выход: 67%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 163-164°С (ЕtOH). [а]_D²⁰ +112.6 (с 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 2924 (ср.), 2900 (с.), 2851 (ср.), 1692 (с.), 1585 (сл.), 1553 (о.с.), 1497 (сл.), 1472 (сл.), 1447 (с.), 1383 (с.), 1327 (с.), 1306 (о.с.), 1217 (с.), 1180 (сл.), 1150 (о.с.), 1084 (с.), 1011 (ср.), 984 (ср.), 959 (ср.), 934 (ср.), 914 (сл.), 854 (ср.), 808 (ср.), 771 (ср.), 762 (ср.), 750 (ср.), 735 (с.), 698 (с.), 687 (с.), 665 (с.), 600 (с.), 561 (ср.), 536 (о.с.), 455 (сл.), 442 (сл.), 426 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 1.48-1.70 м (12H, Ad), 1.94 уш. с (3H, Ad), 4.14-4.22 м (1H, H-3), 4.90 дд (dd, 1H, H-4, ²J_{HH} 14.0 Гц, ³J_{HH} 10.8 Гц), 5.02 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 5.0 Гц), 5.18 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 3.2 Гц), 6.90-7.81 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 27.8, 36.1, 38.0, 42.9, 70.6 (C-2), 75.6 (C-4), 127.8, 128.8, 129.0, 129.4, 129.6, 134.6, 135.3, 138.2, 207.7 (С-1). APPI-HRMS (*m/z*): [M+NH₄]⁺ вычислено для C₂₆H₂₉NO₅S·NH₄⁺, 485.2105; найдено: 485.2106. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 85/15, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 14.18 мин (2*S*,3*R*), 16.01 мин (2*R*,3*S*). PCA: C₂₆H₂₉NO₅S, M = 467.56, орторомбические, пространственная группа $P2_12_12_1$, a =10.0147(2) Å, b = 14.0144(3) Å, c = 17.4625(5) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$. V =2450.86(10) Å³, Z = 4, F(000) = 992, $d_{\text{выч}} = 1.267$ г/см³, $\mu = 1.472$ мм⁻¹, полное число откликов / уникальные отклики = $4874 / 3537 [R_{int} = 0.0497], T = 295(2)$ К, Θ диапазон = 4.045-73.127°, окончательные индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0497$, $\omega R_2 = 0.1149$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0626$, $\omega R_2 = 0.1222$, параметр Флэка $\chi = 0.024(15)$. Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером ССОС 1590390.

(2*R*,3*S*)-4-Нитро-1-фенил-2-(фенилсульфонил)-3-(4-фторфенил)бутан-1-он (139а). Выход: 74%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 162-164°С (толуол). [α]_D²⁰ +24.4 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 1684 (с.), 1597 (ср.), 1562 (ср.), 1547 (ср.), 1476 (сл.), 1449 (с.), 1427 (ср.), 1379 (ср.), 1315 (ср.), 1308 (ср.), 1294 (с.), 1275 (с.), 1263 (с.), 1206 (сл.), 1179 (сл.), 1140 (о.с.), 1080 (с.), 999 (ср.), 957 (с.), 893 (ср.), 851 (сл.), 797 (с.), 766 (с.), 752 (о.с.), 723 (ср.), 692 (с.), 683 (о.с.), 665 (ср.), 633 (ср.), 567 (ср.), 554 (о.с.), 532 (о.с.), 511 (с.), 455 (сл.), 444 (ср.), 415 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 4.50–4.60 м (1H, H-3), 5.03 дд (1H, H-4, ²J_{HH} 14.0 Гц, ³J_{HH} 10.1 Гц), 5.25 дд (1H, H-4, ²J_{HH} 14.0 Гц, ³J_{HH} 3.4 Гц), 5.46 д (1H, H-2, ³J_{HH} 5.5 Гц), 6.84-6.92 м (2H, Ph), 7.03-7.10 м (2H, Ph), 7.30-7.36 м (2H, Ph), 7.39-7.45 м (2H, Ph), 7.49-7.58 м (2H, Ph), 7.59 д (2H, ³J_{HH} 7.7 Гц), 7.70 д (2H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.0 (C-3), 71.3 (C-2), 76.8 (C-4), 116.5 д (${}^{2}J_{\text{CF}}$ 21.9 Гц), 128.7, 128.9, 129.1, 129.4, 129.7, 134.6, 134.7, 162.7 д (${}^{1}J_{\text{CF}}$ 249.2 Гц), 192.1 (C-1). APPI-HRMS (m/z): [M+NH₄]⁺ вычислено для C₂₂H₁₈FNO₅S·NH₄⁺, 445.1228; найдено: 445.1231. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*-гексан/*i*-PrOH 85/15, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 29.17 мин (2*R*,3*S*), 35.55 мин (2*S*,3*R*).

(2R,3S)-4-Нитро-1-фенил-2-(фенилсульфонил)-3-(4-хлорфенил)бутан-1-он (140а). Выход: 71%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 138-139 °С (толуол). $[\alpha]_D^{20} = +25.2$ (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3074 (сл.), 3044 (сл.), 2980 (сл.), 2928 (сл.), 1682 (с.), 1599 (ср.), 1584 (ср.), 1549 (о.с.), 1512 (с.), 1447 (с.), 1387 (сл.), 1359 (сл.), 1306 (о.с.), 1273 (о.с.), 1221 (с.), 1163 (сл.), 1144 (о.с.), 1105 (сл.), 1082 (сл.), 991 (ср.), 945 (сл.), 934 (сл.), 895 (сл.), 864 (сл.), 847 (ср.), 824 (c.), 797 (c.), 759 (cp.), 739 (c.), 727 (c.), 683 (o.c.), 665 (cp.), 644 (cp.), 571 (c.), 542 (с.), 530 (о.с.), 500 (ср.), 484 (ср.), 434 (ср.), 419 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 4.50-4.55 м (1H, H-3), 5.02 дд (1H, H-4, ²J_{HH} 14.0 Гц, ³J_{HH} 9.9 Гц), 5.23 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 3.4 Гц), 5.46 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 5.5 Гц), 7.01-7.69 м (14Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м. д.: 42.2 (С-3), 71.1 (С-2), 76.7 (C-4), 128.7, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 129.6, 134.4, 134.6, 134.7, 134.8, 137.0, 138.0, 191.9 (С-1). APPI-HRMS (*m/z*): [М+NH₄]⁺ вычислено для C₂₂H₁₈ClNO₅S·NH₄⁺, 461.0932; найдено: 461.0923. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, нгексан/*i*-PrOH 85/15, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 26.76 мин (2*R*,3*S*), 30.50 мин (2*S*,3*S*), 32.42 мин (2*S*,3*R*), 52.98 мин (2*R*,3*R*).

4-Нитро-1-фенил-2-(фенилсульфонил)-3-(2-хлорфенил)бутан-1-он (смесь диастереомеров (2R,3S)-141а и (2S,3S)-141б). Выход: 93%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 47-49 °С (толуол). [а]_D²⁰ +16.1 (*с* 1.0, СНСl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3065 (сл.), 1678 (с.), 1595 (ср.), 1582 (сл.), 1551 (о.с.), 1477 (ср.), 1447 (с.), 1379 (cp.), 1323 (c.), 1310 (c.), 1283 (c.), 1180 (cp.), 1148 (o.c.), 1082 (c.), 1040 (ср.), 999 (сл.), 953 (ср.), 847 (сл.), 746 (о.с.), 721 (о.с.), 683 (о.с.), 610 (с.), 548 (c.), 527 (o.c.), 492 (ср.), 451 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 4.92-5.00 м (1H, **141a**), 5.37 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.4 Гц, ³*J*_{HH} 10.3 Гц, **141a**), 5.43-5.60 м (2H, 141а, 2Н, 141б), 6.00-6.15 м (1Н, 141б), 6.95-7.80 м (14Н, 141а, 14Н, 141б, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 38.6, 68.7, 74.5, 127.6, 128.5, 128.7, 128.9, 129.2, 129.6, 130.0, 130.6, 132.7, 133.7, 134.1, 134.5, 134.8, 134.9, 137.2, 190.8. 191.8. APPI-HRMS (m/z): 137.7. $[M+NH_4]^+$ вычислено для С₂₂Н₁₈СІNO₅S·NH₄⁺, 461.0932; найдено: 461.0939. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, нгексан/*i*-PrOH 75/25, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 13.05 мин (2*R*,3*R*), 14.22 мин (2*S*,3*S*), 14.80 мин (2*S*,3*R*), 15.67 мин (2*R*,3*S*).

(2R,3S)-4-Нитро-3-(4-нитрофенил)-1-фенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1-он (142а). Выход: 65%. Светло-желт. кристаллы; т. пл. 175-176°С (EtOH). [а]_D²⁰ +24.8 (с 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3061 (сл.), 2982 (сл.), 2945 (сл.), 2839 (сл.), 1672 (с.), 1595 (ср.), 1584 (ср.), 1551 (о.с.), 1489 (ср.), 1466 (сл.), 1446 (с.), 1385 (ср.), 1321 (с.), 1308 (с.), 1296 (с.), 1271 (с.), 1248 (с.), 1161 (ср.), 1138 (с.), 1082 (с.), 1061 (ср.), 1034 (ср.), 970 (ср.), 889 (сл.), 866 (ср.), 847 (ср.), 800 (ср.), 787 (сл.), 752 (о.с.), 727 (ср.), 702 (с.), 683 (о.с.), 656 (сл.), 627 (ср.), 610 (ср.), 588 (ср.), 565 (ср.), 515 (о.с.), 422 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 4.65-4.75 м (1Н, Н-3), 5.11 дд (1Н, Н-4, ²J_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 9.6 Гц), 5.26 дд (1Н, Н-4, ²*J*_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 3.2 Гц), 5,51 д (1Н, Н-2, ³*J*_{HH} 5.8 Гц), 7.32-7.42 м (6H, аром.), 7.50-7.62 м (4H, аром.), 7.69 д (2H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.09 д (2H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 42.3 (С-3), 70.7 (C-2), 76.3 (C-4), 124.5, 128.7, 129.1, 129.2, 129.5, 134.9, 134.9, 136.6, 137.4, 143.1, 148.0, 191.5 (С-1). APPI-HRMS (*m*/*z*): [М-H]⁻ вычислено для C₂₂H₁₈N₂O₇S·NH₄⁺ 453.0762; найдено: 453.0767. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, нгексан/*i*-PrOH 50/50, 1.2 мл/мин, λ 210 нм): 13.39 мин (2*R*,3*S*), 15.60 мин (2S, 3R).

3-(3-Метоксифенил)-4-нитро-1-фенил-2-(фенилсульфонил)бутан-1он (смесь диастереомеров (2R,3S)-143а и (2S,3S)-143б). Выход: 52%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 137-139°С (толуол). [а]_D²⁰ -16.5 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.59 с (3H, CH₃O, **1436**), 3.63 с (3H, CH₃O, **143a**), 4.40 дт (1H, H-3, ³*J*_{HH} 3.9 Гц, ³*J*_{HH} 11.0 Гц, **1436**), 4.49-4.53 м (1H, H-3, **143а**), 5.07 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 10.3 Гц, **143а**), 5.10 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.5 Гц, ³*J*_{HH} 10.3 Гц, **1436**), 5.32 дд (1Н, Н-4, ²*J*_{HH} 14.0 Гц, ³*J*_{HH} 3.4 Гц, **143а**), 5.44 д (1Н, Н-2, ³*J*_{HH} 4.8 Гц, **143а**), 5.55 дд (1Н, Н-4, ²*J*_{HH} 13.5 Гц, ³*J*_{HH} 4.1 Гц, **143б**), 5.62 д (1H, H-2, ³J_{HH} 11.0 Гц, **1436**), 6.55-6.65 м (4H, **143а**, **1436**), 6.65-6.70 м (1H, **1436**), 6.70-6.75 м (1H, **143**а), 6.99-7.02 м (1H, **143**а), 7.05-7.15 м (1H, **143**а), 7.20-7.25 м (1Н), 7.30-7.35 м (1Н, **143а**), 7.40-7.50 м (8Н, **143а**, **1436**), 7.55-7.60 м (5H, **143a**), 7.72-7.80 м (4H, **143a**, **143б**). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.66 (C-3, 143a), 43.34 (C-3, 1436), 55.21 (C-2, 1436), 55.25 (C-2, 143a), 71.00 (C-4, 1436), 71.29 (C-4, 143a), 76.49 (143a), 78.08 (1436), 128.29 (1436), 128.58 (1436), 128.68 (143a), 128.85 (143a), 128.85 (143a), 129.17 (143a), 129.24 (1436), 129.41 (143a), 129.96 (1436), 130.15 (143a, 1436), 130.53 (143a), 133.85 (1436), 134.39 (143a), 134.89 (1436), 136.43 (1436), 136.47 (1436), 136.70 (1436), 137.21 (143a), 137.53 (143a), 159.85 (1436), 160.14 (143a), 190.91 (C-1, 143a, 1436). APPI-HRMS (*m*/*z*): [M+NH₄]⁺ вычислено для C₂₃H₂₁NO₆S·NH₄⁺, 457.1428; найдено: 457.1436. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, н-гексан/i-PrOH 80/20,

1.2 мл/мин, λ 210 nm): 17.63 мин (2*S*,3*S*), 19.93 мин (2*R*,3*S*), 21.03 мин (2*R*,3*R*), 25.28 мин (2*S*,3*R*).

Исследование реакции 1-фенил(2-фенилсульфонил)этанона 129а с ω -нитростиролом 54 в присутствии комплекса (1*R*,2*R*)-29 методом ЯМР ¹Н (зависимость *dr* от глубины протекания реакции). β -Кетосульфон 129а (0.25 ммоль), ω -нитростирол 54 (0.25 ммоль) и мезитилен (0.08 ммоль) как внутренний стандарт растворяли в 0.75 мл CDCl₃ и помещали в ампулу для анализа ЯМР. Проводили анализ реакционной смеси. Затем в ампулу добавляли 50 мкл 0.1М раствора комплекса (1*R*,2*R*)-29 в CDCl₃ (0.005 ммоль, 2 мольн. % (1*R*,2*R*)-29). Реакцию проводили при 25°С, периодически проводя анализ методом ЯМР ¹Н. Конверсию определяли по уменьшению интегральной интенсивности сигнала метиленовой группы сульфона 129а при 4.74 м.д. Соотношение диастереомеров (2*R*,3*S*)-133а/(2*R*,3*S*)-1336 определяли по соотношению интегральных интенсивностей сигналов метиленовых групп изомеров 133а и 1336 при 4.57-4.62 м.д. и 4.47-4.53 м.д. соответственно.

Исследование эпимеризации и ретро-реакции Михаэля соединения (2R,3S)-133а методом ЯМР ¹Н. В ампулу для анализа ЯМР помещали 0.25 ммоль (2R,3S)-133а и 0.75 мл CDCl₃. Соотношение изомеров определяли по отношению интегральных интенсивностей сигналов метиновых групп (2R,3S)-133а и (2S,3S)-1336 при 4.54-4.58 м.д. и 4.42-4.49 м.д. Содержание продукта ретро-реакции Михаэля 129а определяли по величине интегральной интенсивности сигнала метиленовой группы сульфона 129а при 4.74 м.д.

Исследование реакции (*R*)-1-фенил-2-(фенилсульфинил)этанона 152 с о-нитростиролом 54 в присутствии комплексов (1*S*,2*S*)-29 и (1*R*,2*R*)-29 методом ЯМР ¹Н. Раствор 31.2 мг (0.128 ммоль) (*R*)-1-фенил-2-(фенилсульфинил)этанона 152, 19.4 мг (0.130 ммоль) о-нитростирола 54 и 2.5 мкл (около 0.022 ммоль) циклогексана в качестве внутреннего стандарта в 0.6 мл CDCl₃ помещали в ампулу для ЯМР и проводили анализ. Затем в ампулу добавляли 25.5 мкл 0.1М раствора комплекса (1*S*,2*S*)-29 или (1*R*,2*R*)-29. Реакцию проводили при 25°С, периодически проводя анализ методом ЯМР ¹Н. Конверсию определяли по уменьшению интегральной интенсивности сигналов протонов метиленовой группы соединения 152 при 4.29 и 4.56 м.д. Содержание 4-нитро-1,3-дифенил-2-(фенилсульфинил)бутан-1-она 153 в реакционной смеси определяли по интегральной интенсивности дублета при 4.96 м.д., относящегося к метиновой группе в положении 2. Содержание 4-нитро-1,3-дифенилбут-2-ен-1-она 154 определяли по интегральной интенсивности синглета при 5.99 м.д., относящегося к метиленовой группе. Общая методика исследования реакции β -кетосульфоксидов (132аг) с ω -нитростиролом 54 в присутствии комплекса (1*R*,2*R*)-29. К раствору 5.80 ммоль ω -нитростирола и 5.50 ммоль β -кетосульфоксида в 15 мл толуола добавляли 0.11 ммоль комплекса (1*R*,2*R*)-29. Реакционную смесь перемешивали при 20°С 48 ч. Образовавшийся кристаллический осадок продукта реакции отфильтровывали. Продукты реакции очищали перекристаллизацией из EtOH.

(35)-2-(Метилсульфинил)-4-нитро-1,3-дифенилбутан-1-он (144). Выход: 49%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 142-145°С (ЕtOH). [а]_D²⁰ -49.2 (с 2.5, СНСl₃). dr 2.15/1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₂) δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH₃SO, 1 диастереомер), 2.73 с (3H, CH₃SO, 2 диастереомер), 4.41-4.46 м (1H, H-3, 1 диастереомер), 4.59-4.65 м (1Н, Н-3, 2 диастереомер), 4.77 дд (1Н, Н-4, ²J_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 4.1 Гц, 1 диастереомер), 4.87 дд (1Н, Н-4, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 7.3 Гц, 1 диастереомер), 4.99 д (1Н, ³*J*_{HH} 10.1 Гц, H-2, 1 диастереомер), 4.98-5.05 м (1H, H-4, 2 диастереомер), 5.25 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 11.2 Гц, 2 диастереомер), 5.49 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.4 Гц, ³*J*_{HH} 3.4 Гц, 2 диастереомер), 7.13-7.23 м (5H, Ph, 2 диастереомер), 7.32-7.42 м (6H, Ph), 7.50-7.57 м (3H, Ph), 7.62-7.66 м (2H, Ph), 7.76-7.78 м (2H, Ph), 7.96-7.98 м (2H, Ph). Спектр ЯМР (CDCl₂) ¹³С *б*, м.д.: 35.3 (CH₃SO, 2 диастереомер), 37.8 (CH₃SO, 1 диастереомер), 42.3 (H-3, 2 диастереомер), 42.9 (Н-3, 1 диастереомер), 65.4 (Н-2, 2 диастереомер), 66.6 (Н-2, 1 диастереомер), 77.8 (Н-4), 128.1 (СН, аром.), 128.6 (СН, аром.), 128.4 (СН, аром.), 128.7 (СН, аром.), 129.2 (СН, аром.), 129.4 (СН, аром.), 129.6 (СН, аром.), 134.4 (СН, аром.), 134.6 (СН, аром.), 135.4 (С, аром.), 136.1 (С, аром.), 137.1 (С, аром.), 138.4 (С, аром.), 191.7 (С-1, 1 диастереомер), 192.7 (С-1, 2 диастереомер).

(3*S*)-2-(Метилсульфинил)-4-нитро-1-фенил-3-(4-хлорфенил)бутан-1он (145). Выход: 36%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 149-151°С (ЕtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -60.40 (*c* 2.5, CHCl₃). *dr* 1.4/1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.34 с (3H, CH₃SO, 1 диастереомер), 2.75 с (3H, CH₃SO, 2 диастереомер), 4.38-4.41 м (1H, H-3, 1 диастереомер), 4.58-4.62 м (1H, H-3, 2 диастереомер), 4.77 дд (1H, H-4, 1 диастереомер, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 3.9 Гц), 4.86 дд (1H, H-4, 1 диастереомер, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 7.7 Гц), 4.96 д (1H, H-2, 1 диастереомер, ³*J*_{HH} 9.8 Гц), 4.97-5.03 м (1H, H-4, 2 диастереомер), 5.16 д (1H, H-2, 2 диастереомер, ³*J*_{HH} 11.4 Гц), 5.60 дд (1H, H-4, 2 диастереомер, ²*J*_{HH} 13.4 Гц, ³*J*_{HH} 3.9 Гц), 7.13-7.19 м (5H, Ph, 2 диастереомер), 7.29-7.38 м (7H, аром.), 7.48 д (2H, ³*J*_{HH} 8.5 Гц, 1 диастереомер), 7.91 д (2H, ³*J*_{HH} 8.5 Гц, 1 диастереомер), 7.71 д (2H, ³*J*_{HH} 8.5 Гц, 2 диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С δ , м.д.: 38.0 (CH₃SO, 1 диастереомер), 42.1 (CH₃SO, 2 диастереомер), 42.4 (C-3, 1 диастереомер), 42.9 (C-3, 2 диасте реомер), 65.8 (С-2, 2 диастереомер), 67.2 (С-2, 1 диастереомер), 77.7 (С-4), 128.1 (СН, аром.), 128.3 (СН, аром.), 128.7 (С, аром.), 129.2 (С, аром.), 129.3 (СН, аром.), 129.5 (СН, аром.), 129.6 (СН, аром.), 129.7 (С, аром.), 129.8 (СН, аром.), 130.2 (С, аром.), 135.3 (СН, аром.), 136.0 (СН, аром.), 141.2 (С, аром.), 141.8 (С, аром.), 191.8 (С-1, 2 диастереомер), 191.9 (С-1, 1 диастереомер).

(3S)-3-(4-Бромфенил)-2-(метилсульфинил)-4-нитро-1-фенилбутан-1он (146). Выход: 44%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 147-150°С (ЕtOH). [а]_D²⁰ -62.50 (с 2.5, CHCl₃). dr 1.2/1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.35 с (3H, CH₃SO, 1 диастереомер), 2.77 с (3H, CH₃SO, 2 диастереомер), 4.34-4.42 м (1Н, Н-3, 1 диастереомер), 4.55-4.63 м (1Н, Н-3, 2 диастереомер), 4.77 дд (1Н, H-4, ²*J*_{HH} 13.1 Гц, ³*J*_{HH} 3.9 Гц, 1 диастереомер), 4.85 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.1 Гц, ³*J*_{HH} 7.4 Гц, 1 диастереомер), 4.94 д (1Н, Н-2, ³*J*_{HH} 9.9 Гц, 1 диастереомер), 5.00 дд (1Н, Н-4, ²*J*_{*HH*} 13.4 Гц, ³*J*_{*HH*} 9.4 Гц, 2 диастереомер), 5.14 д (1Н, Н-2, ³*J*_{HH} 11.4 Гц, 2 диастереомер), 5.47 дд (1Н, Н-4, ²*J*_{HH} 13.4 Гц, ³*J*_{HH} 3.79 Гц, 2 диастереомер), 7.15-7.25 м (5H, Ph, 2 диастереомер), 7.27-7.40 м (5H, Ph, 1 диастереомер), 7.55 д (2Н, аром., ³J_{HH} 8.5 Гц, 2 диастереомер) 7.63 д (2Н, аром., ³*J*_{HH} 8.5 Гц, 2 диастереомер), 7.66 д (2Н, аром., ³*J*_{HH} 8.5 Гц, 1 диастереомер), 7.84 (2H, аром., ${}^{3}J_{HH}$ 8.5 Гц, 1 диастереомер). Спектр ЯМР ${}^{13}C$ (CDCl₃) *б*, м.д.: 35.2 (CH₃SO, 1 диастереомер), 38.0 (CH₃SO, 2 диастереомер), 42.4 (С-3, 2 диастереомер), 42.8 (С-3, 1 диастереомер), 65.9 (С-2, 2 диастереомер), 67.2 (С-2, 1 диастереомер), 77.7 (С-4), 128.1 (СН, аром.), 128.3 (СН, аром.), 128.7 (С, аром.), 129.2 (С, аром.), 129.3 (СН, аром.), 129.7 (СН, аром.), 129.8 (СН, аром.), 130.0 (С, аром.), 130.1 (СН, аром.), 130.2 (С, аром.), 132.5 (СН, аром.), 132.7 (СН, аром.), 135.3 (С, аром.), 135.6 (С, аром.), 135.9 (С, аром.), 137.1 (С, аром.), 191.1 (С-1, 1 диастереомер), 192.0 (С-1, 2 диастереомер).

(3*S*)-2-(Метилсульфинил)-1-(4-метоксифенил)-4-нитро-3-фенилбутан-1-он (147). Выход: 24%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 146-148°С (ЕtOH). [α]_D²⁰ -62.50 (*c* 2.5, CHCl₃). *dr* 1/-. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 2.34 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, CH₃O), 4.42-4.33 м (1H, H-3), 4.83-4.86 м (1H, H-2, 2H, H-4), 6.97 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.9 Гц), 7.33-7.35 м (5H, Ph), 7.95 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 37.7 (CH₃), 42.9 (C-3), 55.8 (CH₃O), 66.6 (C-2), 78.2 (C-4), 114.6 (CH, аром.), 128.4 (CH, аром.), 129.0 (С, аром.), 129.5 (CH, аром.), 131.3 (CH, аром.), 135.6 (С, аром.), 165.8 (С, аром.), 190.9 (С-1). Вычислено для C₁₈H₁₉NO₅S, %: C 59.82, H 5.30, N 3.88, S 8.87. Найдено, %: C 59.73, H 5.39, N 3.92, S 8.75.

Общая методика синтеза сульфонов 148-153. Раствор 3.00 ммоль сульфоксида 144-147 и 6.00 ммоль *м*-хлорнадбензойной кислоты в 20 мл CH_2Cl_2 перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь промывали водным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из EtOH.

(3S)-2-(Метилсульфонил)-4-нитро-1,3-дифенилбутан-1-он (148).

Выход: 54%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 195-198°С (ЕtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -40.2 (*c* 2.5, CHCl₃); *dr* 1.15/1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.69 с (3H, CH₃SO₂, 1 диастереомер), 3.16 с (3H, CH₃SO₂, 2 диастереомер), 4.42-4.49 м (1H, H-3, 2 диастереомер), 4.55-4.59 м (1H, H-3, 1 диастереомер), 4.91-4.99 м (2H, H-4, 1 диастереомер) + 1H, H-4, 2 диастереомер), 5.06 дд (1H, H-4, ²J_{HH} 13.6 Гц, ³J_{HH} 4.1 Гц, 2 диастереомер), 5.35 д (1H, H-2, ³J_{HH} 11.7 Гц, 2 диастереомер), 5.41-5.43 м (1H, H-2, 1 диастереомер), 7.11-7.14 м (5H, Ph), 7.27-7.36 м (7H, Ph), 7.46-7.53 м (4H, Ph), 7.62-7.68 м (2H, Ph), 7.86-7.89 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 38.6 (CH₃SO₂, 1 диастереомер), 41.7 (CH₃SO₂, 2 диастереомер), 43.0 (C-3, 2 диастереомер), 43.8 (C-3, 1 диастереомер), 70.3 (C-2, 2 диастереомер), 70.5 (C-2, 1 диастереомер), 77.8 (C-4), 128.3 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 129.3 (CH, Ph), 129.7 (CH, Ph), 136.7 (C, Ph), 192.3 (C-1, 1 диастереомер), 192.5 (C-1, 2 диастереомер).

(35)-2-(Метилсульфонил)-4-нитро-3-фенилбутан-1-(4-хлорфенил)-1он (149). Выход: 70%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 128-131°С. [а]_D²⁰ -51.4 (с 2.5, СНСl₃); dr 1.34/1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.66 с (3H, CH₃SO₂, 1 диастереомер), 3.17 с (3H, CH₃SO₂, 2 диастереомер), 4.43-4.45 м (1H, H-3, 2 диастереомер), 4.49-4.54 м (1H, H-3, 1 диастереомер), 4.90-5.03 м (2H, H-4, 1 диастереомер + 1H, H-4, 2 диастереомер), 5.28 д (1H, ³J_{HH} 11.7 Гц, H-2, 2 диастереомер), 5.40-5.44 м (1H, H-2, 1 диастереомер + 1H, H-4, 2 диастереомер), 7.10-7.18 м (5H, аром.), 7.27-7.37 м (7H, аром.), 7.40 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.7 Гц, 1 диастереомер), 7.62 д (2Н, ³*J*_{HH} 8.7 Гц, 2 диастереомер), 7.84 д (2Н, аром., ³*J*_{HH} 8.7 Гц, 1 диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С *δ*, м.д.: 38.4 (CH₃SO₂, 1 диастереомер), 41.8 (CH₃SO₂, 2 диастереомер), 43.1 (С-3, 2 диастереомер), 43.7 (С-3, 1 диастереомер), 70.42 (С-2, 2 диастереомер), 70.48 (С-2, 1 диастереомер), 77.5 (С-4), 128.28 (СН, аром.), 128.30 (СН, аром.), 129.0 (С, аром.), 129.2 (С, аром.), 129.4 (СН, аром.), 129.6 (СН, аром.), 129.7 (СН, аром.), 130.1 (С, аром.), 134.6 (С, аром.), 134.8 (СН, аром.), 135.0 (СН, аром.), 141.2 (С, аром.), 141.8 (С, аром.), 191.2 (С-1, 2 диастереомер), 191.4 (С-1, 1 диастереомер).

(3S)-1-(4-Бромфенил)-2-(метилсульфонил)-4-нитро-3-фенилбутан-1он (150). Выход: 86%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 156-158°С. [α]_D²⁰ -64.4 (*c* 2.5, CHCl₃); *dr* 1.2/1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 2.66 с (3H, CH₃SO₂, 1 диастереомер), 3.17 с (3H, CH₃SO₂, 2 диастереомер), 4.40-4.46 м (1H, H-3, 2 диастереомер), 4.48-4.54 м (1H, H-3, 1 диастереомер), 4.89-5.02 м (2H, H-4, 1 диастереомер) + 1H, H-4, 2 диастереомер), 5.28 д (1H, H-2 ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 11.4 Гц, 2 диастереомер), 5.40-5.44 м (1H, H-2, 1 диастереомер + 1H, H-4, 2 диастереомер), 7.10-7.16 м (5H, аром.), 7.27-7.30 м (5H, аром.), 7.48 д (2H, аром., ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц, 2 диастереомер), 7.53 д (2H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц, 2 диастереомер), 7.62 д (2H, аром., ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц, 1 диастереомер), 7.76 д (2H, аром., ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц, 1 диастереомер), 7.76 д (2H, аром., ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц, 1 диастереомер), 7.6 (C-2, 1 диастереомер), 7.4 (C-2, 2 диастереомер), 70.5 (C-2, 1 диастереомер), 77.6 (C-4), 128.2 (CH, аром.), 128.3 (CH, аром.), 129.0 (С, аром.), 129.39 (С, аром.), 129.4 (CH, аром.), 130.7 (С, аром.), 130.11 (CH, аром.), 132.6 (CH, аром.), 134.5 (С, аром.), 135.0 (С, аром.), 135.2 (С, аром.), 135.4 (С, аром.), 191.4 (С-1, 1 диастереомер), 191.7 (С-2, 2 диастереомер).

(3*S*)-2-(Метилсульфонил)-1-(4-метоксифенил)-4-нитро-3-фенилбутан-1-он (151). Выход: 49%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 132-134°С. $[\alpha]_D{}^{20}$ -58.0 (*c* 2.5, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.70 с (3H, CH₃), 3.86 с (3H, CH₃O), 4.55-4.57 м (1H, H-3), 4.94 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.0 Гц, ³*J*_{HH} 9.4 Гц), 5.06 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.0 Гц, ³*J*_{HH} 4.1 Гц), 5.35 д (1H, H-2, ³*J*_{HH} 6.6 Гц), 6.92 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 9.2 Гц), 7.28-7.31 м (5H, Ph), 7.85 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 9.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 41.5 (CH₃), 43.0 (C-3), 55.8 (CH₃O), 70.2 (C-2), 77.9 (C-4), 114.5 (CH, аром.), 128.3 (CH, аром.), 129.1 (С, аром.), 129.6 (CH, аром.), 131.8 (CH, аром.), 135.4 (С, аром.), 165.2 (С, аром.), 190.2 (C-1). Вычислено для C₁₈H₁₉NO₆S, %: C 57.28, H 5.07, N 3.71, S 8.50. Найдено, %: C 57.20, H 5.14, N 3.79, S 8.36. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин, λ 210 нм): 31.0 мин (3*S*), 39.4 мин (3*R*).

(*R*,2*S*,3*R*)-4-Нитро-1,3-дифенил-2-(фенилсульфинил)бутан-1-он (153). Выход: 30%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 140-142°С (ЕtOH). Спектр ИК (КВг), v, см⁻¹: 3062 (сл.), 3012 (сл.), 2947 (сл.), 2916 (сл.), 1670 (с.); 1550 (с.); 1161 (ср.), 1083 (ср.), 1041 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 4.52-4.56 м (1H, H-3), 4.96 д (1H, H-2, ³J_{HH} 5.0 Гц), 5.14 дд (H-4, ²J_{HH} 14.1 Гц, ³J_{HH} 10.7 Гц), 5.39 дд (H-4, ²J_{HH} 14.1 Гц, ³J_{HH} 4.0 Гц), 7.15-7.60 м (15H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.7 (С-3), 70.3 (С-2), 78.0 (С-4), 124.3 (CH, Ph), 126.7 (CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph),129.6 (CH, Ph), 131.6 (CH, Ph), 133.4 (CH, Ph), 135.8 (C, Ph), 137.9 (C, Ph), 140.2 (C, Ph), 197.6 (C-1).
3.8 Асимметрическое присоединение β-кетофосфонатов к нитроалкенам

Общая методика исследования реакции β-кетофосфонатов с нитроалкенами в присутствии комплексов металллов. К раствору 2.50 ммоль нитроалкена и 2.80 ммоль β-кетофосфоната в 3 мл соответствующего растворителя добавляли 0.05 ммоль комплекса металла. Реакционную смесь перемешивали при 25°С 48 ч, затем упаривали в вакууме. Конверсию исходных реагентов и 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. Энантиомерный состав продуктов реакции определяли методом ВЭЖХ с неподвижной стационарной фазой.

(2R,3S)-Диметил(4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбутан-2-ил)фосфонат (**163а**). Выход: 26%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 160-162°С (ЕtOH). [α]_D²⁰ -34.9 (*c* 2.5, CHCl₃); dr 37/1, ee > 99%, Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 3.52 д (3H, СН₃О, ³*J*_{HP} 10.0 Гц), 4.35-4.39 м (1Н, Н-3), 4.63 дд (1Н, Н-2, ³*J*_{HH} 6.9 Гц, ²*J*_{HP} 23.4 Гц), 5.01-5.13 м (2Н, Н-4), 7.18-7.27 м (5Н, м, Рh), 7.38-7.42 м (2Н, Рh), 7.53-7.54 м (1H, Ph), 7.77-7.79 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.0 д (С-3, ²*J*_{CP} 2.9 Гц), 50.3 д (С-2, ¹*J*_{CP} 128.4 Гц), 53.7 д (СН₃О, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 77.4 д (С-4, ³*J*_{CP} 9.6 Гц), 128.0 с (СН, Рh), 128.4 с (СН, Рh), 128.7 с (СН, Рh), 128.9 с (CH, Ph), 129.1 с (CH, Ph), 134.1 с (CH, Ph), 137.3 с (C, Ph), 137.4 д (C, Рh, ³*J*_{CP} 9.6 Гц), 195.5 д (C=O, ²*J*_{CP} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 22.48. Для (2S,3S)-изомера δ_P 22.67 м.д. Вычислено для С₁₈H₂₀NO₆P, %: С 57.30, H 5.34, N 3.71. Найдено, %: С 57.35, H 5.31, N 3.73. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3; гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): 9.65 мин (2*R*,3*S*), 22.3 мин (2S,3R). РСА (для (2S,3R)-изомера): C₁₈H₂₀NO₆P, M = 377.33, моноклинные, пространственная группа $P2_1$, a = 5.7582(9) Å, b = 20.206(3) Å, c = 8.4373(10)Å, $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$, $\beta = 102.828(11)^{\circ}$; V = 957.2(2) Å³, $d_{\text{pacy}} = 1.309 \text{ g/cm}^3$, Z = 2, F(000) = 396, l = 1.54186 Å, $\mu = 1.569$ мм⁻¹, полное число откликов / уникальные отклики = 2979/1742 [R_{int} = 0.0358], T = 295(1) K, Θ = 4.38-72.05°, окончательные индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0445$, $\omega R_2 = 0.0785$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0763$, $\omega R_2 = 0.0879$, параметр Флэка $\chi = -0.08(3)$. Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) для структуры были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, CCDC 935781.

Диметил[(2R,3S)-1-(2-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2-ил]фосфонат (172а). Выход: 49%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 144-145°С (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -88.7 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м. д.: 3.65 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 3.79 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 3.92 с (3H, CH₃O), 4.32-4.41 м (1H, H-3), 4.93 дд (1H, H-2, ³*J*_{HH} 10.6 Гц, ²*J*_{HP} 13.0 Гц), 5.18 дд (1Н, Н-4, ³*J*_{HH} 11.0 Гц, ²*J*_{HH} 21.7 Гц), 5.22 дд (1Н, Н-4, ³*J*_{HH} 4.1 Гц, ²*J*_{HH} 21.7 Гц), 6.80-6.92 м (2Н, аром.), 7.08-7.21 м (5Н, аром.), 7.33-7.40 (2Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 43.4 д (С-3, ²*J*_{CP} 3.8 Гц), 53.4 д (С-2, ¹*J*_{CP} 62.0 Гц), 53.5 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.2 Гц), 53.7 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.2 Гц), 55.8 с (MeO), 78.9 (С-4), 111.7 (СН, аром.), 121.0 (СН, аром.), 127.6 (С, аром.), 127.9 (СН, аром.), 128.3 (СН, аром.), 128.6 (СН, аром.), 131.4 (СН, аром.), 134.5 (СН, аром.), 137.4 д (С, аром., ³*J*_{CP} 14.3 Гц), 158.2 (С, аром.), 195.0 д (С-1, ²*J*_{CP} 5.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.82. APPI-HRMS (*m*/*z*): вычислено для С₁₉H₂₂NO₇P·H⁺: [M+H]⁺ 408.1207; найдено: 408.1214. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): 10.44 мин (2*R*,3*S*), 11.70 мин (2*S*,3*S*), 12.82 мин (2*R*,3*R*), 18.25 мин (2*S*,3*R*).

Диметил[(2*R*,3*S*)-1-(3-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2-ил]фосфонат (173а). Выход: 46%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 140-142°С (ЕtOH). [α]_D²⁰ -54.6 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.54 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 9.0 Гц), 3.57 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 9.0 Гц), 3.79 с (3H, CH₃O), 4.32-4.44 м (1H, H-3), 4.58 дд (1H, H-2, ²*J*_{HP} 23.2 Гц, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 5.00-5.14 м (2H, H-4), 7.05-7.09 м (1H, аром.), 7.20-7.32 м (8H, аром.). Спектр ЯМР ¹3С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.01 д (C-3, ²*J*_{CP} 2.8 Гц); 50.55 д (C-2, ¹*J*_{CP} 128.5 Гц), 53.46 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.2 Гц), 53.71 д (MeO, ²*J*_{CP} 7.2 Гц), 55.53 с (MeO), 77.33 с (C-4), 112.84 с (CH, аром.), 120.58 с (CH, аром.), 121.40 с (CH, аром.), 127.95 с (CH, аром.), 128.40 с (CH, аром.), 129.11 с (CH, аром.), 129.82 с (С, аром.), 137.47 д (С, аром., ³*J*_{CP} 10.6 Гц), 138.65 с (С, аром.), 159.94 с (С, аром.), 195.32 д (С-1, ²*J*_{CP} 4.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 22.47. АРРІ-НRMS (*m*/*z*) [M+H]⁺ вычислено для С₁₉H₂₂NO₇P·H⁺ 408.1207; найдено: 408.1213.

Диметил[(2*R*,3*S*)-1-(4-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2-ил]фосфонат (174а). Выход: 31%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 136-138°С (EtOH). [α]_D²⁰-73.9 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/0, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.56 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц), 3.58 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц), 4.33-4.39 м (1H, H-3), 4.55 дд (1H, H-2, ³*J*_{HH} 6.6 Гц, ²*J*_{HP} 23.1 Гц), 5.04 дд (1H, H-4, ³*J*_{HH} 10.1 Гц, ²*J*_{HH} 13.6 Гц), 5.13 дд (1H, H-4, ³*J*_{HH} 10.1 Гц, ²*J*_{HH} 13.6 Гц), 6.87 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 9.0 Гц), 7.20-7.28 м (5H, Ph), 7.79 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 49.9 д (C-2, ¹*J*_{CP} 129.4 Гц), 53.5 д (<u>C</u>H₃O, ²*J*_{CP} 5.7 Гц), 53.7 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 5.7 Гц), 55.7 с (CH₃), 114.1 с (CH, аром.), 128.0 с (CH, аром.), 128.3 с (СН, аром.), 129.1 с (СН, аром.), 130.2 с (СН, аром.), 131.3 с (С, аром.), 137.6 д (С, аром., ${}^{3}J_{CP}$ 10.5 Гц), 164.4 с (С, аром.), 193.5 д (С-1, ${}^{2}J_{CP}$ 4.8 Гц). Спектр ЯМР 31 Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.86. Для (2*S*,3*S*)-изомера δ_{P} 23.30 м.д. АРРІ-НRMS (*m*/*z*): вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P·H⁺: [M+H]⁺ 408.1207; найдено: 408.1212. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): 11.31 мин (2*R*,3*S*), 31.98 мин (2*S*,3*R*).

(2R,3S)-Диметил[1-(4-бромфенил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2ил]фосфонат (175а) Выход: 39%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 145-146°С (EtOH). $[\alpha]_{D}^{20}$ -55.3 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 7.8/1, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.54 д (3H, MeO, ³*J*_{HP} 10.6 Гц), 3.57 д (3H, MeO, ³*J*_{HP} 10.6 Гц), 4.32-4.35 м (1H, С-3), 4.54-4.65 м (1Н, С-2), 5.04 дд (1Н, Н-4, ³*J*_{HH} 9.4 Гц, ²*J*_{HH} 11.4 Гц), 5.10 дд (1Н, Н-4, ³*J*_{НН} 3.9 Гц, ²*J*_{НН} 11.4 Гц), 7.13-7.14 м (4Н, Ph), 7.21-7.28 м (6Н, Ph), 7.54 д (2Н, аром., ³*J*_{HH} 8.5 Гц), 7.65 д (2Н, аром., ³*J*_{HH} 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.9 д (С-3, ²*J_{CP}* 2.9 Гц), 50.4 д (С-2, ¹*J_{CP}* 127.8 Гц), 53.5 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.9 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 77.3 с (С-4), 127.9 с (CH, аром.) 128.5 с (С, аром.), 129.2 с (СН, аром.), 129.5 с (СН, аром.), 130.2 с (СН, аром.), 132.2 с (СН, аром.), 136.0 с (С, аром.), 137.4 д (С, аром., ³*J*_{CP} 9.5 Гц), 194.6 с (C=O). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 22.15. Для (2S,3S)-изомера δ_P 22.40 м.д. APPI-HRMS (*m*/*z*): вычислено для C₁₈H₁₉BrNO₆P·H⁺: [M+H]⁺ 456.0206; найдено: 456.0211. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): 8.29 мин (2R,3S), 9.09 мин (2S,3S), 9.76 мин (2R,3R), 21.30 мин (2S, 3R).

Диметил[(2*R*,3*S*)-1-(адамантан-1-ил)-4-нитро-1-оксо-3-фенилбутан-2-ил]фосфонат (176а). Выход: 49%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 88-90°С (С₆H₆). [α]_D²⁰+10.48. (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.30-1.65 м (12H, Ad), 1.85 уш. с (3H, Ad), 3.80 д (3H, MeO, ³*J*_{HP} 10.8 Гц), 3.82 д (3H, MeO, ³*J*_{HP} 10.8 Гц), 4.03 дд (¹H, H-2, ²*J*_{HP} 18.4 Гц, ³*J*_{HH} 10.8 Гц), 4.12-4.23 м (1H, H-3), 4.85 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 11.6 Гц), 5.16 дд (1H, H-4, ²*J*_{HH} 13.2 Гц, ³*J*_{HH} 4.4 Гц), 7.12-7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м. д.: 27.8 с (CH, Ad), 36.2 с (CH₂, Ad), 37.8 с (CH₂, Ad), 43.7 д (C, Ad, ³*J*_{CP} 4.7 Гц), 47.4 с (C-3), 49.5 д (C-2, ¹*J*_{CP} 124.6 Гц), 53.4 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 54.0 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 78.0 с (C-4), 128.4 с (CH, Ph), 128.7 с (CH, Ph), 129.0 с (CH, Ph), 137.3 д (C, Ph ³*J*_{CP} 15.3 Гц), 209.7 д (C-1, ²*J*_{CP} 5.7 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃) δ , м.д.: 23.24. APPI-HRMS (*m*/*z*): вычислено для C₂₂H₃₀NO₆P·H⁺: [M+H]⁺ 436.1884; найдено: 436.1892. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): 4.64 мин (2*S*,3*S*), 4.98 мин (2*R*,3*R*), 6.09 мин (2*R*,3*S*), 21.09 мин (2*S*,3*R*).

Диметил-[(2S,3S)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-ил]фосфонат

(177а). Выход: 34%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 130-132°С (MeOH). [а]_D²⁰ +70.7 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 49/1, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.23 с (3H, H-5), 3.56 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 4.0 Гц), 3.59 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 4.0 Гц), 3.75-3.85 м (1H, H-3), 4.05-4.12 (m, 1H, H-2), 4.88 дд (1H, H-1, ²*J*_{HH} 13.4 Гц, ³*J*_{HH} 3.4 Гц), 5.02 дд (1Н, Н-1, ²*J*_{НН} 13.4 Гц, ³*J*_{НН} 9.5 Гц), 7.19-7.32 м (5Н, Рh). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 33.1 с (С-5), 42.2 д (С-2, ²*J*_{CP} 2.8 Гц), 53.1 д (<u>С</u>H₃O, ²*J*_{CP} 6.6 Гц), 53.9 д (CH₃O, 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 (CH, Ph), 128.4 с (CH, Ph), 129.2 с (CH, Ph), 137.4 д (C, Ph ³J_{CP} 9.5 Гц), 203.4 (С-4, ²*J*_{CP} 3.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *б*, м.д.: 21.95. Для $\delta_{ extsf{P}}$ (2*S*,3*S*)-изомера 22.37 М.Д. APPI-HRMS (m/z): вычислено для С₁₃Н₁₉NO₆P·H⁺ [M+H]⁺ 316.0945; найдено: 316.0944. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): 6.38 мин (2*S*,3*S*), 9.59 мин (2*S*,3*R*), 7.13 мин (2*R*,3*S*), 8.59 мин (2*R*,3*R*).

(3S)-Диметил[4-нитро-1-оксо-1-фенил-3-(2-хлорфенил)бутан-2-ил]фосфонат (смесь (2R,3S)-178а и (2S,3S)-1786 изомеров). Выход: 73%. Светложелт. масло. [α]_D²⁰ = -47.3 (*c* 2.5, CHCl₃); *dr* 1.3/1, 91.4% *ee*. Спектр ИК (KBr), см-1: 3063 (ср.), 3009 (ср.), 2955 (ср.), 2855 (ср.), 1682 (с.), 1597 (ср.), 1558 (с.), 1450 (cp.), 1381 (cp.), 1258 (c.), 1188 (cp.), 1034 (c.), 988 (cp.), 841 (cp.), 756 (c.), 694 (ср.), 602 (ср.), 540 (ср.), 509 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м. д.: 3.61 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, первый диастереомер), 3.70 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, первый диастереомер), 3.73 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, второй диастереомер), 3.77 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 10.8 Гц, второй диастереомер), 4.76-4.78 м (1Н, первый диастереомер), 4.83-4.91 м (1Н, первый диастереомер), 5.08-5.16 м (1Н, второй диастереомер), 5.20-5.40 м (1Н, второй диастереомер, 2Н, первый и второй диастереомеры), 7.06-7.14 м (2H), 7.20-7.42 м (1H), 7.37-7.42 м (3H), 7.50-7.54 м (1H), 7.71-7.54 м (1H), 7.81 д (1H, ³*J*_{HH} 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 39.2 (С-3), 48.0 д (С-2, ¹*J*_{CP} 125.5 Гц - второй диастереомер), 48.3 д (С-2, ¹*J*_{CP} 127.4 Гц – первый диастереомер), 53.6 д (СН₃О, ²*J*_{CP} 5.7 Гц), 53.9 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 5.7 Гц), 75.4 д (C-4, ³*J*_{CP} 6.7 Гц), 127.3 с, 127.4 с, 128.5 с, 128.6 с, 128.8 с, 128.9 с, 129.5 с, 130.5 с, 130.7 с, 133.8 с, 134.0 д (С, аром., ³*J*_{CP} 21.0 Гц), 134.4 д (С, аром., ³*J*_{CP} 11.5 Гц), 136.9 с, 137.2 с, 194.2 д (С-1, ²*J*_{CP} 5.8 Гц – второй диастереомер), 195.3 д (С-1, ${}^{2}J_{CP}$ 4.8 Гц – первый диастереомер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *б*, м.д.: 22.08 (первый диастереомер), 22.72 (второй диастереомер). Вычислено для C₁₈H₁₉ClNO₆P, %: C 52.50, H 4.65, N 3.40. Найдено, %: С 52.58, Н 4.62, N 3.44. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/i-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): *t*_r = 9.6 мин (3*R*)-второй диастереомер, 9.8

мин (3*S*)-первый диастереомер, 11.1 мин (3*S*)-второй диастереомер, 13.4 мин (3*R*)-первый диастереомер.

(2R,3S)-Диметил[4-нитро-1-оксо-1-фенил-3-(4-хлорфенил)бут-2-ил]фос-

фонат (179а). Выход: 43%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 156–158°С (МеОН). $[\alpha]_D^{20}$ -34.7 (c 2.5, CH₂Cl₂); dr 21/1, ee > 99%. Спектр ИК (KBr), см⁻¹: 3055 (сл.), 2951 (сл.), 2924 (сл.), 2853 (сл.), 1668 (с.), 1597 (ср.), 1553 (с.), 1497 (ср.), 1450 (cp.), 1379 (cp.), 1246 (c.), 1039 (c.), 1024 (c.), 1014 (c.), 972 (cp.), 850 (ср.), 783 (ср.), 772 (ср.), 685 (сл.), 667 (сл.), 527 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 3.54 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 3.58 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 4.30-4.40 м (1Н, Н-3), 4.61 дд (1Н, Н-2, ³*J*_{HH} 6.9 Гц, ²*J*_{HP} 23.8 Гц), 4.99-5.10 м (2Н, Н-4), 7.19 д (2Н, аром., ³*J*_{HH} 8.7 Гц), 7.24 д (2Н, аром., ³*J*_{HH} 8.7 Гц), 7.40-7.46 м (2H, Ph), 7.56-7.60 м (1H, Ph), 7.81-7.83 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ, м.д.: 42.4 д (С-3, ²*J*_{CP} 2.9 Гц), 50.1 д (С-2, ¹*J*_{CP} 128.4 Гц), 53.6 д (СН₃О, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 77.3 д (С-4, ³*J*_{CP} 8.6 Гц), 128.8 с (СН, аром.), 129.0 с (СН, аром.), 129.2 с (СН, аром.), 129.4 с (СН, аром.), 134.3 с (С, аром.), 135.9 д (С, аром., ³*J*_{CP} 10.6 Гц), 137.1 с (С, аром.), 195.2 д (С-1, ²*J*_{CP} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 22.07. Для (2S,3S)-изомера δ_P 22.22 м.д. Вычислено для C₁₈H₁₉ClNO₆P, %: C 52.50, H 4.65, N 3.40. Найдено, %: C 52.56; H 4.60; N 3.43. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): $t_r = 13.1$ (2R,3S), 29.8 (2*S*,3*R*) мин.

(2R,3S)-Диметил[3-(2-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-1-фенилбут-2ил]фосфонат (180а). Выход: 36%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 140-143°С (MeOH). [α]_D²⁰-44.7 (*c* 2.5, CH₂Cl₂); *dr* 34/1, 96% *ee*. Спектр ИК (KBr), см⁻¹: 3069 (сл.), 3015 (сл.), 2949 (ср.), 2847 (сл.), 1672 (с.), 1614 (ср.), 1597 (ср.), 1551 (c.), 1518 (cp.), 1449 (cp.), 1440 (cp.), 1383 (cp.), 1315 (cp.), 1302 (cp.), 1273 (с.), 1258 (с.), 1238 (с.), 1207 (ср.), 1184 (с.), 1117 (сл.), 1040 (с.), 1020 (c.), 970 (cp.), 853 (cp.), 839 (cp.), 802 (cp.), 781 (cp.), 692 (cp.), 538 (c.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.69 с (3H, CH₃O), 3.69 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 3.81 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц), 4.38-4.47 м (1H, H-3), 5.10 дд (1H, H-2, ³*J*_{HH} 11.0 Гц, ²*J*_{HP} 19.6 Гц), 5.08-5.18 м (2Н, Н-4), 6.60-6.62 м (1Н, аром.), 6.72-6.76 м (1H, аром.), 7.05-7.09 м (2H, аром.), 7.32-7.35 м (2H, аром.), 7.45-7.50 м (1H, аром.), 7.65-7.70 (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.1 с (С-3), 46.9 д (С-2, ¹*J*_{CP} 127.4 Гц), 53.6 д (СН₃О, ²*J*_{CP} 5.8 Гц), 53.9 д (СН₃О, ²*J*_{CP} 5.8 Гц), 55.2 (СН₃О), 76.8 (С-4), 111.0 (СН, аром.), 121.0 (СН, аром.), 123.6 (СН, аром.), 123.8 (СН, аром.), 128.2 (СН, аром.), 128.5 (СН, аром.), 129.6 (СН, аром.), 132.3 (С, аром.), 137.4 (С, аром.), 156.9 (С, аром.), 194.9 д (С-1, ²*J*_{CP} 5.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 23.90 (2*R*,3*S*), 23.35 (2*S*,3*S*). Вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P, %: C 56.02, H 5.44, N 3.44. Найдено, %: C 56.06, H 5.40, N 3.47. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): *t*_r = 9.2 мин (2*R*,3*S*), 20.7 мин (2*S*,3*R*).

(2R,3S)-Диметил[3-(3-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-1-фенилбут-2-

ил]фосфонат (181а). Выход: 40%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 142-145°С (MeOH). [а]_D²⁰ -42.3 (*с* 2.5, CH₂Cl₂); *dr* 22/1, 98% *ее*. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3055 (сл.), 2961 (ср.), 2837 (ср.), 1680 (с.), 1609 (ср.), 1582 (ср.), 1560 (с.), 1489 (cp.), 1448 (cp.), 1437 (cp.), 1383 (cp.), 1333 (cp.), 1292 (cp.), 1261 (c.), 1215 (cp.), 1198 (cp.), 1159 (cp.), 1053 (c.), 1018 (c.), 872 (cp.), 833 (cp.), 779 (c.), 704 (ср.), 689 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.62 с (3H, CH₃O), 3.70 д (3H, СН₃О, ³*J*_{HP} 11.0 Гц), 3.80 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц), 4.32-4.44 м (1H, H-3), 4.68 дд (1H, H-2, ³*J*_{HH} 8.7 Гц, ²*J*_{HP} 20.2 Гц), 4.88-4.94 м (1H, H-4), 5.21-5.25 м (1H, Н-4), 6.60-6.63 м (1Н), 6.65-6.68 м (1Н), 6.73-6.75 м (1Н, аром.), 7.00-7.07 м (1Н, аром.), 7.30-7.40 м (2Н, аром.), 7.48-7.51 м (1Н, аром.), 7.62-7.74 м (2Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.3 д (С-3, ²J_{CP} 3.8 Гц), 49.2 д (С-2, ¹*J*_{CP} 126.5 Гц), 53.8 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 54.0 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 55.2 с (CH₃O), 78.8 д (С-4, ³*J*_{CP} 9.6 Гц), 113.7 (СН, аром.), 114.0 (СН, аром.), 119.9 (СН, аром.), 128.3 (СН, аром.), 128.7 (СН, аром.), 130.0 (СН, аром.), 133.6 (CH, аром.), 137.2 с (С, аром.), 138.5 д (С, аром., ³J_{CP} 15.3 Гц), 159.8 с (С, аром.), 194.1 д (С-1, ²*J*_{CP} 5.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *б*, м.д.: 22.70. Для (2S,3S)-изомера δ_P 22.52 (2S,3S). Вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P, %: C 56.02, H 5.44, N 3.44. Найдено, %: С 56.08, Н 5.39, N 3.46. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): $t_r = 8.9$ мин (2R,3S), 10.9 мин (2S, 3R).

(2R,3S)-Диметил[3-(4-метоксифенил)-4-нитро-1-оксо-1-фенилбут-2-

ил]фосфонат (182а). Выход: 55%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 140-143°С (MeOH). $[\alpha]_D^{20}$ -42.4 (*c* 2.5, CH₂Cl₂); *dr* 1/-, *ee* > 99%. Спектр ИК (KBr), см⁻¹: 3068 (сл.), 2949 (сл.), 2847 (сл.), 1672 (с.), 1614 (ср.), 1597 (ср.), 1551 (с.), 1518 (ср.), 1449 (ср.), 1383 (ср.), 1273 (с.), 1258 (с.), 1238 (с.), 1185 (с.), 1039 (с.), 1020 (с.), 970 (ср.), 853 (ср.), 802 (ср.), 781 (ср.), 692 (ср.), 538 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 3.54 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 6.2 Гц), 3.57 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} = 6.2 Гц), 3.73 с (3H, CH₃O), 4.25-4.37 м (1H, H-3), 4.61 дд (1H, H-2, ³J_{HH} 6.9 Гц, ²J_{HP} 23.6 Гц), 4.95-5.10 м (2H, H-4), 6.78 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.16 д (2H, аром., ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.41-7.45 м (2H, Ph), 7.55-7.58 м (1H, Ph), 7.80-7.82 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 42.4 д (C-3, ²J_{CP} 2.9 Гц), 50.5 д (C-2, ¹J_{CP} 128.4 Гц), 53.5 д (<u>C</u>H₃O, ²J_{CP} 6.7 Гц), 53.7 д (<u>C</u>H₃O, ²J_{CP} 6.7 Гц), 55.3 с (<u>C</u>H₃O), 77.8 д (C-4, ³J_{CP} 8.6 Гц), 114.4 с (CH, аром.), 128.8 с (CH, аром.), 128.9 с (CH, аром.), 129.1 с (CH, аром.), 129.2 с (С, аром.), 134.1 с (CH, аром.), 137.3 (С, аром.), 159.4 с (С, аром.), 195.2 д (C-1, ²J_{CP} 4.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р

(CDCl₃) δ, м.д.: 22.58. Вычислено для C₁₉H₂₂NO₇P, %: C 56.02, H 5.44, N 3.44. Найдено, %: C 56.06, H 5.38, N 3.48. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): *t*_r = 11.7 мин (2*R*,3*S*), 23.0 мин (2*S*,3*R*).

(2R,3S)-Диметил[3-(3,4,5-триметоксифенил)-4-нитро-1-оксо-1-фенил-

бутан-2-ил]фосфонат (183а). Выход: 46%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 152-154°С (MeOH). [α]_D²⁰-35.6 (*c* 2.5, CHCl₃); *dr* 34/1, *ee* > 99%. Спектр ИК (KBr), см⁻¹: 3005 (сл.), 2959 (сл.), 2938 (сл.), 2839 (сл.), 1674 (с.), 1595 (с.), 1553 (с.), 1512 (ср.), 1466 (ср.), 1450 (ср.), 1429 (ср.), 1381 (сл.), 1341 (ср.), 1327 (ср.), 1254 (с.), 1188 (ср.), 1159 (сл.), 1130 (с.), 1049 (с.), 775 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.61 с (6H, CH₃O), 3.66 с (3H, CH₃O), 3.72 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц), 3.81 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 4.25-4.35 м (1H, H-3), 4.67-4.75 м (1Н, Н-2), 4.85-4.92 м (1Н, Н-4), 5.18-5.22 м (1Н, Н-4), 6.29 с (2Н, аром.), 7.34-7.38 м (2Н, аром.), 7.48-7.52 м (1Н, аром.), 7.70-7.72 м (2Н, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.7 с (С-3), 49.0 д (С-2, ¹*J*_{CP} 126.5 Гц), 53.7 д (СН₃О, ²*J*_{CP} 5.8 Гц), 54.1 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 5.8 Гц), 56.1 с (CH₃O), 60.8 с (CH₃O), 78.9 с (C-4), 105.2 с (СН, аром.), 128.2 с (СН, аром.), 128.7 с (СН, аром.), 132.4 с (С, аром.), 133.7 с (С, аром.), 137.7 с (С, аром.), 153.3 с (С, аром.), 194.2 д (С-1, ²*J*_{CP} 5.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *б*, м.д.: 22.83 (2*R*,3*S*), 22.64 (2*S*,3*S*). Вычислено для C₂₁H₂₆NO₉P, %: C 53.96, H 5.61, N 3.00. Найдено, %: C 53.99, H 5.56, N 3.05. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.0 мл/мин; λ 230 нм): $t_r = 11.7$ мин (2*R*,3*S*), 13.2 мин (2*S*,3*R*).

(S)-Метил[(2R,3S)-4-нитро-1-оксо-1,3-дифенилбутан-2-ил](фенил)фосфинат (184а). Выход: 28%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 197-200°С (ЕtOH). [а]_D²⁰ +115.6 (*с* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, 92% *ее*. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 3.49 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц), 4.26-4.29 м (1H, H-3), 4.67 дд (1H, H-2, ³*J*_{HH} 6.0 Гц, ²*J*_{HP} 16.0 Гц), 5.06 дд (1Н, Н-4, ³*J*_{HH} 10.0 Гц, ²*J*_{HH} 14.0 Гц), 5.24 дд (1Н, Н-4, ³*J*_{HH} 3.0 Гц, ²*J*_{HH} 14.0 Гц), 7.00-7.03 м (2H, Ph), 7.06-7.12 м (3H, Ph), 7.37-7.41 м (4H, Ph), 7.50-7.59 м (4H, Ph), 7.72-7.75 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 52.04 д (CH₃O, ²J_{CP} 5.7 Гц), 53.36 д (C-2, ¹J_{CP} 84.0 Гц), 78.18 с (C-4), 127.88 c (CH, Ph), 128.27 c (CH, Ph), 128.55 c (CH, Ph), 128.75 c (CH, Ph), 128.78 д (С, Ph, ¹J_{CP} 129.3 Гц), 128.98 д (СН, Ph, ²J_{CP} 13.0 Гц), 128.99 с (CH, Ph), 132.05 д (CH, Ph, ³*J_{CP}* 10.0 Гц), 133.07 д (CH, Ph, ⁴*J_{CP}* 3.0 Гц), 133.72 с (CH, Ph), 137.47 д (C, Ph, ³*J*_{CP} 9.5 Гц), 138.03 с (C, Ph), 197.68 (С-1). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ, м.д.: 38.01. Вычислено для C₂₃H₂₂NO₅P, %: С 65.24, Н 5.24, N 3.31. Найдено, %: С 65.35, Н 5.17, N 3.30. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 80:20, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): 13.98 мин (*R*,2*S*,3*R*)-изомер), 25.26 мин (S,2R,3S). PCA: C₂₃H₂₂NO₅P, M = 423.38, кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2_1$, a = 5.7841(5), b = 13.7403(11), c = 13.3076(13) Å,

 $\alpha = \gamma = 90^{\circ}, \beta = 96.625(8)^{\circ}; V = 1050.56(16) Å^3, d_{pac4} = 1.338 г/см^3, Z = 2, F(000)$ = 444, $\mu = 1.457 \text{ мм}^{-1}$, всего откликов/уникальные отклики 3892/2913 (R_{int} 0.0000), T 295(2) K, $\theta = 4.642$ -73.037°, R_1 0.0549, ωR_2 0.1009 для [$I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0732, ωR_2 0.1121 для всех данных; параметр Флэка $\chi = -0.07(3)$. Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) депонированы в Кембриджский кристаллографический центр, CCDC 1492338.

3.9 Асимметрический синтез производных ГАМК

Общая методика гидрирования нитроэфиров 55, 85, 89, 106, 107, 109, 111, 112. Раствор 0.25 моль нитроэфира в 100 мл *i*-PrOH помещают в автоклав и добавляют около 2 г никеля Ренея. Гидрирование проводят при 50°С и избыточном давлении водорода 3 МПа в течение 36 ч. Затем реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают (соединения 192, 194-197, 199) или выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (соединения 193, 198, элюент CHCl₃ - MeOH 0-2 %).

Этиловый эфир (4*R*)-4-фенилпирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты (192). Выход: 85%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 114-116°С (петролейный эфир-толуол 2:1). [α]_D²⁰ -89.6 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 10/1. Спектр ИК, см⁻¹: 3215 (сл.), 3092 (сл.), 1732 (с.), 1694 (о.с.), 1495 (сл.), 1481 (сл.), 1456 (сл.), 1445 (сл.), 1368 (сл.), 1337 (ср.), 1277 (ср.), 1252 (сл.), 1221 (сл.), 1200 (сл.), 1155 (с.), 1115 (сл.), 1096 (сл.), 1049 (ср.), 1022 (ср.), 947 (сл.), 864 (сл.), 847 (сл.), 758 (о.с.), 696 (о.с.), 646 (сл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.25 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 3.40 т (1H, CH₃, ³*J*_{HH} 8.9 Гц), 3.45-3.55 м (1H), 3.79 т (1H, ³*J*_{HH} 8.9 Гц), 4.09-4.11 м (1H), 4.22 кв (2H, CH₂O, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 7.24-7.33 м (5H, Ph), 7.74 уш. с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.2 (CH₃), 44.5 (С-5), 47.8 (С-4), 55.4 (С-3), 61.9 (CH₂O), 127.1 (CH, аром.), 127.6 (CH, аром.), 129.1 (CH, аром.), 140.0 (С, аром.), 169.3 (С=O), 172.9 (С-2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 233[M]⁺, 187(10), 160(100), 130(68), 115(37), 103(72), 91(33), 77(70). Вычислено для С₁₃H₁₅NO₃, %: 66.94, H 6.48, N 6.00. Найдено, %: С 67.02, H 6.42, N 5.92.

Этиловый эфир (4*R*)-4-*н*-пропилпирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты (193). Выход: 74%. Бесцв. масло; [α]_D²⁰ +31.4 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 9/1. Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3198 (сл.), 3098 (сл.), 2955 (сл.), 2930 (сл.), 2864 (сл.), 1732 (с.), 1697 (о.с.), 1491 (сл.), 1456 (ср.), 1379 (ср.), 1337 (ср.), 1298 (ср.), 1265 (ср.), 1204 (ср.), 1175 (с.), 1155 (с.), 1123 (ср.), 1092 (ср.), 1016 (ср.), 935 (сл.), 845 (сл.), 787 (ср.), 766 (ср.), 746 (ср.), 704 (ср.), 637 (ср.), 523 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.86 т (3H, ³J_{HH} 7.1 Гц), 1.20-1.30 м (5H), 1.361.48 м (2H), 2.74-2.84 м (1H), 2.93 дд (1H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц, ${}^{2}J_{\text{HH}}$ 9.6 Гц), 3.02 д (1H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 3.49 т (1H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 8.70 Гц), 4.10-4.25 м (2H, CH₂O), 7.46 уш.с (1H, NH) Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.0 (CH₃), 14.2 (CH₃), 20.4 (CH₂), 36.0 (CH₂), 39.3 (C-4), 46.8 (C-5), 54.8 (C-3), 61.6 (CH₂O), 170.2 (C=O), 174.0 (C-2). Вычислено для C₁₀H₁₇NO₃, %: С 60.28, H 8.60, N 7.03. Найдено, %: С 60.21, H 8.65, N 7.08. ВЭЖХ (Chiralpak OD-3, гексан/*i*-PrOH 90:10, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): $t_{\rm r} = 7.55$ мин (3*S*,4*S*), 9.22 мин (3*R*,4*R*).

Этиловый (3S,4R)-4-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-он-3эфир карбоновой кислоты (194). Выход: 78%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 148-149°С (циклогексан). [а]_D²⁰ -30.7 (*с* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-, 96% *ее*. Спектр ИК, см⁻¹: 3374 (ср.), 2978 (сл.), 2901 (с.), 2876 (ср.), 2849 (сл.), 1724 (с.), 1491 (сл.), 1476 (сл.), 1447 (сл.), 1389 (сл.), 1368 (сл.), 1346 (сл.), 1332 (сл.), 1265 (с.), 1248 (сл.), 1217 (сл.), 1172 (с.), 1159 (ср.), 1113 (сл.), 1101 (сл.), 1065 (сл.), 1020 (ср.), 999 (сл.), 980 (сл.), 854 (сл.), 698 (сл.), 665 (ср.), 637 (ср.), 594 (сл.), 544 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 1.29 т (3Н, CH₃, ³*J*_{HH} 7.2 Гц), 1.44 уш. с (6Н, Ad), 1.60-1.72 м (6H, Ad), 1.97 уш.с (3H, Ad), 2.66 д (1H, H-3, ³J_{HH} 8.9 Гц), 3.21 дд (1H, H-5, ²*J*_{HH} 9.6 Гц, ³*J*_{HH} 8.2 Гц), 3.28-3.35 м (1H, H-4 + 1H, H-5), 4.23 кв (2H, CH₂O, ³J_{HH} 7.1 Гц), 6.63 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.2 (СН₃), 28.2 (СН, Ad), 33.7 (С, Ad), 36.9 (СН₂, Ad), 39.5 (СН₂, Ad), 40.7 (C-5), 48.7 (C-4), 49.8 (C-3), 61.7 (CH₂O), 171.0 (C=O), 173.6 (C-2). APPI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₅NO₃ 292.1907; найдено: 292.1908. ВЭЖХ (Chiralpak OD-3, гексан/*i*-PrOH 98:2, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): $t_{\rm R}$ = 39.95 мин (*S*), 44.48 мин (*R*).

Этиловый эфир (4*R*)-4-(4-метилфенил)пирролидин-2-он-3карбоновой кислоты (195). Выход: 75%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 80-83°С (циклогексан). [α]_D²⁰ -113.3 (*c* 2.5, CHCl₃); *dr* 10/1. Спектр ИК, см⁻¹: 3237 (сл.), 2990 (сл.), 2868 (сл.), 1732 (с.), 1690 (о.с.), 1518 (сл.), 1445 (сл.), 1375 (сл.), 1333 (ср.), 1285 (ср.), 1271 (ср.), 1256 (ср.), 1198 (ср.), 1171 (о.с.), 1117 (сл.), 1053 (ср.), 1020 (с.), 814 (с.), 719 (с.), 700 (с.), 687 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.24 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 9.6 Гц), 2.32 с (3H, CH₃), 3.38 дд (1H, H-5, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, ²*J*_{HH} 9.6 Гц), 3.52 д (1H, H-3 ³*J*_{HH} 9.6 Гц), 3.76 дд (1H, H-5, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, ²*J*_{HH} 9.6 Гц), 4.03-4.09 м (1H, H-4), 4.18-4.26 м (2H, CH₂), 6.86 с (1H, NH), 7.11-7.14 м (4H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.2 (CH₃), 21.1 (CH₃), 44.4 (C-4), 48.0 (C-5) 55.4 (C-3), 61.9 (CH₂), 127.0 (CH, аром.), 128.0 (CH, аром.), 137.4 (С, аром.), 169.3(C=O), 172.9 (C-2).

Метиловый эфир (4*R*)-4-(4-хлорфенил)пирролидин-2-он-3карбоновой кислоты (196). Выход: 78%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 164-166°С (толуол). [α]_D²⁰ -126.9 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 15/1. Спектр ИК, см⁻¹: 3234 (сл.), 2949 (сл.), 2870 (сл.), 1740 (о.с.), 1697 (о.с.), 1483 (ср.), 1433 (ср.), 1333 (ср.), 1271 (с.), 1215 (ср.), 1167 (с.), 1092 (ср.), 1061 (ср.), 1005 (ср.), 951 (сл.), 922 (сл.), 826 (с.), 731 (ср.), 716 (с.), 692 (ср.), 550 (сл.), 521 (ср.), 496 (сл.), 459 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 3.35 т (1Н, $J_{\rm HH}$ 8.9 Гц), 3.52-3.56 м (1Н), 3.75-3.78 (4H), 4.05-4.07 м (1H), 7.16 д (2H, ³ $J_{\rm HH}$ 8.5 Гц), 7.28 д (2H, ³ $J_{\rm HH}$ 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 43.8 (С-5), 48.0 (С-4), 53.0 (CH₃O), 128.5 (CH, аром.), 129.3 (CH, аром.), 133.6 (С, аром.), 138.3 (С, аром.), 169.6 (<u>С</u>=O), 172.8 (С-2). Вычислено для $C_{12}H_{12}CINO_3$, %: С 56.81, Н 4.77, N 5.52. Найдено: С 56.77, Н 4.70, N 5.56.

Метиловый эфир (4*R*)-4-[4-метокси-3-(циклопентилокси)фенил]пирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты (197). Выход: 86%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 155-157°С (толуол). [α]_D²⁰ -135.0 (*с* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.55-1.63 м (2H), 1.77-1.94 м (6H), 3.38 т (1H, 9.1 Гц), 3.52 д (1H, 9.1 Гц), 3.75-3.78 м (4H), 3.81 с (3H), 6.74-6.75 м (2H), 6.80 д (1H, 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 24.0 (CH₂, циклопентил), 32.8 (CH₂, циклопентил), 44.0 (C-5), 47.7 (C-4), 52.9 (CH₃O), 55.3 (CH₃O), 56.1 (C-3), 80.5 (<u>C</u>H-O, циклопентил), 112.2 (CH, аром.), 113.9 (CH, аром.), 118.9 (CH, аром.), 132.0 (С, аром.), 147.9 (С, аром.), 149.5 (С, аром.), 169.7 (<u>C</u>=O), 172.3 (C-2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}): 332 (10) [M-1]⁺, 279 (8), 207 (15), 206 (100), 204 (8), 177 (8), 150 (6).

Этиловый эфир (4*R*)-4-метилпирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты (198). Выход: 93%. Бесцв. масло; [α]_D²⁰ +39.5 (*c* 2.4, CHCl₃); *dr* 9/1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.05 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.8 Гц), 1.18 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.8 Гц), 2.74-2.76 м (1H, CH), 2.85-2.87 м (2H, CH₂), 3.44 т (1H, CH, J_{HH} 9.1 Гц), 4.12 кв (2H, CH₂O, ³J_{HH} 6.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С(CDCl₃) δ , м.д.: 14.2 (CH₃), 18.2 (CH₃), 34.4 (C-4), 48.1 (C-5), 56.0 (C-3), 61.7 (CH₂O), 169.8 (C=O), 173.9 (C-2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m*/*z* (*I*_{отн}): 171 (75) [M]⁺, 126 (40), 125 (32), 98 (20), 97 (40), 87 (65), 69 (100), 57 (40). Вычислено для C₈H₁₃NO₃, %: C 56.13, H 7.65, N 8.18. Найдено, %: C 56.20, H 7.69, N 8.25.

Этиловый эфир (4*S*)-4-изобутил-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (199). Выход: 71%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 72-74°С. $[\alpha]_D^{20}$ -115.6 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 9/1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.90 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 6.4 Гц), 1.30 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.2 Гц), 1.34-1.46 м (2H), 1.51-1.61 м (1H), 2.06-2.89 м (3H), 3.52-3.58 м (1H), 4.21-4.28 м (2H), 6.69 с (1H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.1 (CH₃), 22.4 (CH₃), 22.5 (CH₃), 25.8 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 37.4 (C-4), 43.2 (<u>C</u>H₂CH(CH₃)₂), 46.8 (C-5), 54.9 (C-3), 61.4 (CH₂O), 169.9 (C=O), 173.7 (C-2).

Общая методика синтеза 4-замещенных пирролидин-2-онов (204-207). К раствору 0.174 моль эфира 192, 195, 197 или 199 в 380 мл ТГФ при 0°С прибавляли 15% водный раствор КОН (190 мл). Смесь перемешивали 3 ч, затем добавляли 500 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×200 мл). Водный слой подкисляли конц. НС1 до образования белого осадка пирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты **200-203**. Смесь охлаждали на ледяной водяной бане для дальнейшего осаждения. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. 4-Замещенные пирролидин-2-он-3-карбоновые кислоты **200-203** были получены с выходами 87-95 % и использовались в дальнейшем синтезе без предварительной очистки. К 0.124 моль кислоты 200-203 добавляли 100 мл толуола и кипятили в течении 6 ч. Полученный раствор промывали 3%ным раствором Na₂CO₃ (2×100 мл), затем водой, сушили над Na₂SO₄ и толуол отгоняли в вакууме.

(4*R*)-4-Фенилпирролидин-2-он (204). Выход: 64%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 86-89°С. [α]_D²⁰ -36.0 (*c* 1.0, CHCl₃); 99% *ee*. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.43 дд (1H, H-3, ³*J*_{HH} 6.8 Гц, ²*J*_{HH} 16.8 Гц), 2.65 дд (1H, H-3, ³*J*_{HH} 8.8 Гц, ²*J*_{HH} 16.8 Гц), 3.36 дд (1H, H-5, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, ²*J*_{HH} 8.8 Гц), 3.64-3.66 м (1H, H-4), 3.72 дд (1H, H-5, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, ²*J*_{HH} 8.8 Гц), 7.20-7.27 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 38.4 (C-3), 40.1 (C-4), 49.5 (C-5), 126.5 (CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 142.0 (C, Ph), 178.2 (C-2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{07H}): 161 [M]⁺, 104 (100), 78 (10). Вычислено для C₁₀H₁₁NO, %: C 74.51, H 6.88, N 8.69. Найдено: C 74.56, H 6.81, N 8.61. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *н*гексан / *i*-PrOH 9:1, 1 мл/мин, λ 230 нм): 6.20 мин (*R*), 6.84 мин (*S*).

(4*R*)-4-*н*-Пропилпирролидин-2-он (205). Выход: 64%. Бесцв. жидк. [α]_D²⁰ +2.3 (*с* 1.0, MeOH). Спектр ИК, см⁻¹: 3229 (сл.), 2957 (сл.), 2926 (сл.), 2872 (сл.), 1686 (о.с.), 1489 (сл.), 1456 (сл.), 1425 (сл.), 1377 (сл.), 1285 (ср.), 1263 (сл.), 1244 (сл.), 1065 (сл.), 742 (сл.), 690 (сл.), 673 (сл.), 500 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.90 т (3H, ³J_{HH} 7.0 Гц), 1.30-1.45 м (4H), 1.97 м (1H), 2.42 м (2H), 2.99 дд (1H, J_{HH} 15.1 Гц, 10.7 Гц), 3.46-3.49 м (1H), 6.43-6.46 м (1H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 14.1 (CH₃), 20.7 (CH₂), 34.7 (CH₂), 36.9 (С-3), 37.0 (С-4), 48.3 (С-5), 178.3 (С-2). Вычислено для С₇H₁₃NO, %: С 66.11, H 10.30, N 11.01. Найдено, %: С 66.04, H 10.36, N 11.07.

(4*R*)-4-(Адамантан-1-ил)пирролидин-2-он (206). Выход: 40%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 185-186°С. [α]_D²⁰ +8.6 (*с* 1.0, CHCl₃); *ee* >99%. Спектр ИК v, см⁻¹: 3417 (ср.), 3173 (сл.), 3105 (сл.), 3063 (сл.), 2899 (с.), 2845 (ср.), 1665 (с.), 1493 (ср.), 1470 (ср.), 1447 (ср.), 1342 (сл.), 1298 (ср.), 1249 (сл.), 1192 (сл.), 1091 (сл.), 1062 (сл.), 997 (сл.), 970 (сл.), 895 (сл.), 786 (ср.), 700 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.45 уш. с (6H, Ad), 1.60-1.73 м (6H, Ad), 1.97 уш. с (3H, Ad), 2.10-2.29 м (3H), 3.24 д (2H, ³J_{HH} 6.6 Гц), 6.13 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 28.3 (CH, Ad), 30.3 (С-3), 33.4 (С, Ad), 37.1 (CH₂, Ad), 39.7 (CH₂, Ad), 42.1 (C-5), 46.1 (C-4), 178.6 (C-2). APPI-HRMS (*m*/*z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₁NO: 220.1696; найдено: 220.1695. ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, гексан/*i*-PrOH 82:18, 1.2 мл/мин; λ 210 нм): *t*_R = 6.09 мин (*R*), 7.39 мин (*S*).

(4*R*)-4-(4-Метокси-3-циклопентилоксифенил)пирролидин-2-он ((*R*)ролипрам) (207). Выход: 64%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 86-89°С. $[\alpha]_D^{20}$ -36 (*c* 1.0, CHCl₃); 99% *ee*. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.56-1.61 м (2H), 1.77-1.92 м (6H), 2.45 кв (1H, *J*_{HH} 8.5 Гц), 2.68 кв (1H, *J*_{HH} 8.5 Гц), 3.36 дд (1H, *J*_{HH} 9.4 и 7.7 Гц), 3.56-3.63 м (1H), 3.73 т (1H, *J*_{HH} 8.8 Гц), 3.80 с (3H), 4.72-4.76 м (1H), 6.46 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 24.0 (CH₂, циклопентил), 32.8 (CH₂, циклопентил), 38.0 (C-3), 40.0 (C-4), 49.7 (C-5), 56.1 (CH₃O), 80.6 (CH-O, циклопентил), 112.1 (CH, аром.), 113.8 (CH, аром.), 118.8 (CH, аром.), 134.5 (С, аром.), 147.9 (С, аром.), 149.1 (С, аром.), 177.7 (C-2). HRMS (*m*/*z*): [M]⁺ вычислено для C₁₆H₂₁NO₃: 275.1521; найдено: 275.1521. ВЭЖХ (chiralpak AD, *н*-гексан / *i*-PrOH 9:1, 1 мл/мин, λ 230 нм): 10.22 мин (*R*), 11.15 мин (*S*).

Синтез (R)-фенотропила (R-189).

Этил[(4*R*)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетат (208). Раствор 345 мг (2.14 ммоль) соединения 204 в 30 мл 1,4-диоксана добавляли в атмосфере аргона при перемешивании к суспензии 93 мг (2.35 ммоль) 60%-ного NaH в 5 мл 1,4-диоксана. Перемешивали 30 мин при 80°С и охлаждали до комнатной температуры. Затем к реакционной смеси добавляли 393 мг (2.37 ммоль) этилбромацетата и кипятили при перемешивании 6 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток разбавляли 25 мл EtOAc, промывали 5%ной соляной кислотой (2×10 мл) и насыщенным раствором NaCl (10 мл). Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃/MeOH 0-5%). Выход: 350 мг (67%). Бесцв. жидк. [а]_D²⁰ +4.6 (с 3.0, МеОН). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 1.28 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 2.59 дд (1H, H-3, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, ²*J*_{HH} 17.0 Гц), 2.87 дд (1H, H-3, ³*J*_{HH} 8.4 Гц, ²*J*_{HH} 17.0 Гц), 3.54 м (1H, H-5), 3.64 м (1H, H-4), 3.83 м (1H, H-5), 4.11 дд (2H, NCH₂CO, ³*J*_{HH} 16.3 Гц, ²*J*_{НН} 33.0 Гц), 4.20 кв (2Н, СН₂О, ³*J*_{НН} 7.1 Гц), 7.20-7.39 м (5Н, Ph). Вычислено для C₁₄H₁₇NO₃, %: C 68.00, H 6.93, N 5.66. Найдено, %: C 68.08, H 6.87, N 5.62.

2-[(4R)-2-Оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамид [(R)-феноторопил, (R)-фенилпирацетам] (189). Раствор 250 мг (1.01 ммоль) соединения **208** в 30 мл МеОН насыщали газообразным NH₃ при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 12 ч и, затем, упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃/MeOH 0-5%). Выход: 190 мг (87%). Бесцв. тв.; т. пл. 107-108°С. $[\alpha]_D^{20}$ +8.5 (*c* 3.0, Me-OH); *ee* >99%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.59 дд (1H, H-3, ³J_{HH} 8.4 Гц, ²J_{HH} 17.0 Гц), 2.81 дд (1H, H-3, ³J_{HH} 8.4 Гц, ²J_{HH} 17.0 Гц), 3.53 м (1H, H-5), 3.63 м (1H, H-4), 3.85 м (1H, H-5), 3.97 дд (2H, N<u>CH₂</u>CO, ³J_{HH} 16.3 Гц, ²J_{HH} 33.0 Гц); 6.24 уш.с (1H), 6.66 уш.с (1H), 7.22-7.31 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 37.5 (C-3), 38.5 (C-4), 46.3 (C-5), 55.6 (N<u>C</u>H₂CO), 126.9 (CH, Ph), 127.3 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 142.0 (C, Ph), 170.8 (C-2), 175.0 (<u>C</u>ONH₂). Вычислено для C₁₂H₁₄N₂O₂, %: C 66.04, H 6.47, N 12.84. Найдено, % C 66.10, H 6.41, N 12.79. ВЭЖХ (Lux Amylose-2, 150х4.6 мм, EtOH/*н*-гексан 3:7, 2 мл/мин): 13.0 мин (*S*), 16.5 мин (*R*).

Синтез бриварацетама (191)

Метил[2-((R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)бутаноат (209).

К суспензии NaH (0.44 г 60%-ной дисперсии в минеральном масле, 11.1 ммоль) в 14 мл ТГФ при температуре 0-5°С добавляли по каплям раствор 1.18 г (9.29 ммоль) соединения 205 в 1.5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 15 мин и, затем, добавляли к ней по каплям раствор 1.5 г (10.2 ммоль) метил-2-бромбутирата в 2 мл ТГФ. Продолжали перемешивание при 0-5°С в течение 4 ч, а затем медленно поднимали температуру до комнатной. Добавляли к реакционной смеси 12 мл воды и ТГФ упаривали в вакууме. К остатку добавляли 50 мл EtOAc. Полученный раствор промывали 5%-ной соляной кислотой и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃/MeOH 0-5%). Выход: 0.83 г (40%). Бесцв. жидк. [α]_D²⁰ -5.27 (*с* 1.0, MeOH); *dr* 1:1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 0.84-0.92 м (2×6H, 1,2 диастереомеры), 1.25-1.31 м (4H, 2 диастереомер), 1.35-1.43 м (4H, 1 диастереомер), 1.55-1.67 м (2×1H, 1,2 диастереомеры), 1.88-1.99 м (2×1H, 1, 2 диастереомеры), 2.05 дд (1H, J 7.6, J 3.6 Гц, 2 диастереомер), 2.08 дд (1H, J 7.6 Гц, Ј 3.6 Гц, 1 диастереомер), 2.23- 2.31 м (1Н, 1 диастереомер), 2.31-2.40 м (1H, 2 диастереомер), 2.48-2.53 м (2×1H, 1,2 диастереомеры), 2.89 дд (1H, ³*J*_{HH} 6.6 Гц, ²*J*_{HH} 9.0 Гц, 2 диастереомер), 3.06 дд (1Н, ³*J*_{HH} 6.9 Гц, ²*J*_{HH} 9.0 Гц, 1 диастереомер), 3.36 т (1Н, ³*J*_{HH} 8.2 Гц, 1 диастереомер), 3.54 т (1Н, ³*J*_{HH} 8.5 Гц, 2 диастереомер), 3.64 с (2×3H, 1,2 диастереомеры), 4.62 м (2×1H, 1,2 диастереомеры). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 10.8 (1,2 диастереомеры), 14.06 (1 диастереомер), 14.08 (2 диастереомер), 20.64 (1 диастереомер), 20.68 (2 диастереомер), 22.05 (1 диастереомер), 22.24 (2 диастереомер), 31.81 (1 диастереомер), 32.10 (2 диастереомер), 36.57 (2 диастереомер), 36.93 (1 диастереомер), 37.49 (1,2 диастереомеры), 49.13 (1 диастереомер), 49.46 (2

диастереомер), 52.15 (1,2 диастереомеры), 54.95 (1 диастереомер), 54.96 (2 диастереомер), 77.38 (1,2 диастереомеры), 171.58 (1 диастереомер), 171.65 (2 диастереомер), 175.41 (1 диастереомер), 175.61 (2 диастереомер). Вычислено для C₁₂H₂₁NO₃, %: C 63.41, H 9.31, N 6.16. Найдено, %: C 63.36, H 9.34, N 6.18.

2-[(R)-2-Оксо-4-пропилпиррролидин-1-ил]бутанамид (191).

Раствор 0.83 г (3.66 ммоль) соединения 209 в 30 мл МеОН насыщали газообразным NH₃ при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали в течение 24 ч при 0°С и, затем, упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃/MeOH 0-5%). Выход: 0.57 г (40%). Бесцв. тв. [α]_D²⁰ -5.88° (*с* 1.0, MeOH); *dr* 1/1. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 0.79-0.86 м (2×6H, 1,2 диастереомеры), 1.20-1.30 м (4H, 2 диастереомер), 1.32-1.37 м (4H, 1 диастереомер), 1.52-1.64 м (2×1H, 1,2 диастереомеры), 1.79-1.92 м (2×1Н, 1,2 диастереомеры), 1.98-2.06 м (2×1Н, 1,2 диастереомеры), 2.20-2.33 м (2×1H, 1,2 диастереомеры), 2.41-2.50 м (2×1H, 1,2 диастереомеры), 2.91 т (1Н, J 7.8 Гц, 2 диастереомер), 3.00 т (1Н, J 7.8 Гц, 1 диастереомер), 3.41 т (1Н, J 8.0 Гц, 1 диастереомер), 3.53 т (1Н, J 8.3 Гц, 1 диастереомер), 4.39-4.43 м (2×1Н, 1,2 диастереомеры), 6.17 д (2Н, J 17.0 Гц, 1 диастереомер), 6.64 д (2H, J 17.0 Гц, 1 диастереомер). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 10.50 (1 диастереомер), 10.59 (2 диастереомер), 14.04, 20.60 (1 диастереомер), 20.62 (2 диастереомер), 21.20 (1 диастереомер), 21.30 (2 диастереомер), 31.76 (2 диастереомер), 32.02 (1 диастереомер), 36.55 (1 диастереомер), 36.87 (2 диастереомер), 37.88 (2 диастереомер), 37.90 (1 диастереомер), 49.53 (1 диастереомер), 49.65 (2 диастереомер), 55.84 (2 диастереомер), 55.87 (1 диастереомер), 67.08 (1,2 диастереомер), 172.58 (2 диастереомер), 172.86 (1 диастереомер), 175.52 (2 диастереомер), 175.62 (1 диастереомер). Вычислено для C₁₁H₂₀N₂O₂, %: С 62.24, Н 9.50, N 13.20. Найдено, %: С 62.19, Н 9.54, N 13.22.

Общая методика синтеза 3-замещенных 4-аминобутановых кислот 185-188, 210, 211. К 0.15 моль эфира пирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты 192, 194-196, 198 или 199 добавляли 200 мл 6М соляной кислоты и кипятили полученную смесь в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Водный слой отделяли и упаривали. Остаток сушили в вакууме до постоянной массы.

(*3R*)-4-Амино-3-фенилбутановая кислота гидрохлорид (185). Выход: 96%. 99% *ее*. Бесцв. кристаллы. [α]_D²⁰ -5.4 (*c* 1.0, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 3387 (с.), 3034 (с.), 2627 (сл.), 2495 (сл.), 2369 (сл.), 1724 (о.с.), 1609 (ср.), 1570 (ср.), 1498 (с.), 1458 (ср.), 1412 (с.), 1300 (сл.), 1258 (ср.), 1190 (о.с.), 1177 (о.с.), 972 (ср.), 847 (ср.), 768 (о.с.), 706 (о.с.), 606 (ср.), 530 (сл.). Спектр ЯМР ¹Н (СDCl₃) δ , м.д.: 2.52 д (1H, <u>CH₂</u>COOH, ³*J*_{HH} 9.6 Гц), 2.81-2.92 м (2H, <u>CH₂</u>NH₂), 3.01-3.06 м (1H, <u>CH₂</u>COOH), 3.30-3.37 м (CH₂<u>CH</u>CH₂), 7.24-7.27 м (5H, Ph), 8.15 с (3H, NH₃⁺), 12.13 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 38.5 (<u>CH₂</u>COOH), 40.1 (CH₂<u>C</u>HCH₂), 43.9 (<u>CH₂NH₃), 127.7 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 141.0 (C, Ph), 172.9 (<u>C</u>=O). HRMS (*m*/*z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₀H₁₃NO₂·H⁺: 180.1025; найдено: 180.1003. ВЭЖХ (предв. модиф. *D*-Murphy, YMC Pack Pro C18, 150×3.0 мм, H₂O/MeOH, 1 мл/мин): 12.0 мин (*S*), 14.5 мин (*R*).</u>

(3R)-4-Амино-3-(4-хлорфенил)бутановая кислота гидрохлорид (186).

Выход: 75%. 99% *ее*. Бесцв. кристаллы; т. пл. 195-198°С. $[\alpha]_D^{20}$ -1.3 (*с* 1.0, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 2937 (с.), 1720 (о.с.), 1573 (сл.), 1504 (ср.), 1492 (с.), 1414 (с.), 1404 (с.), 1269 (сл.), 1201 (с.), 1179 (о.с.), 1126 (с.), 1088 (ср.), 1015 (ср.), 947 (ср.), 826 (о.с.), 791 (ср.), 654 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.50 д (1H, <u>CH₂COOH</u>, ³*J*_{HH} 9.6 Гц), 2.85-2.94 м (2H, <u>CH₂NH₂), 3.04-3.09 м (1H, <u>CH₂COOH</u>), 3.33-3.40 м (1H, CH₂<u>CH</u>CH₂), 7.32 д (4H, аром., ³*J*_{HH} 5.52 Гц), 7.18 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 38.3 (<u>CH₂COOH</u>), 39.6 (CH₂<u>CH</u>CH₂), 129.0 (С, аром.), 130.4 (CH, аром.), 132.3 (CH, аром.), 139.8 (С, аром.), 172.8 (<u>C</u>=O). Найдено, %: С 47.96; Н 5.30; N 5.64. С₁₀H₁₃Cl₂NO₂. Вычислено, %: С 48.02; Н 5.24; N 5.60. ВЭЖХ (предв. модиф. *D*-Murphy, Atlantis T3, 150×3.0 мм, H₂O/MeCN, 1 мл/мин): 4.70 мин (*S*), 5.69 мин (*R*).</u>

(3R)-4-Амино-3-(4-метилфенил)бутановая кислота гидрохлорид (187).

Выход: 90%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 173-175°С. $[\alpha]_D^{20}$ -1.4 (*c* 1.0, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 2924 (с.), 1711 (с.), 1562 (ср.), 1503 (с.), 1404 (с.), 1254 (ср.), 1192 (о.с.), 1150 (о.с.), 1063 (сл.), 980 (ср.), 829 (ср.), 806 (о.с.), 719 (ср.), 654 (с.), 550 (с.), 521 (с.), 419 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.22 с (3H, CH₃), 2.46 дд (1H, <u>CH₂COOH</u>, ³*J*_{HH} 9.7 Гц, ²*J*_{HH} 16.4 Гц), 2.81-2.89 м (1H, <u>CH₂NH₂), 3.00-3.05 м (1H, <u>CH₂NH₂)</u>, 3.28-3.35 м (1H, CH₂<u>CH</u>CH₂), 7.09 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 8.4 Гц), 7.14 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 8.4 Гц), 8.3 с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 21.2 (CH₃), 38.5 (<u>CH₂COOH</u>), 39.8 (CH), 43.9 (<u>CH₂NH₂), 128.2 (CH, аром.), 129.7</u> (CH, аром.), 136.7 (С, аром.), 137.9 (С, аром.), 173.0 (<u>C</u>=O). Найдено, %: С 57.46; Н 7.09; N 6.15. С₁₁H₁₆CINO₂. Вычислено, %: С 57.52; Н 7.02; N 6.10.</u>

(**3***S*)-**3**-(Аминометил)-**5**-метилгексановая кислота (**188**). Выход: 57%. Бесцв. кристаллы. [α]_D²⁰ -8.36 (*с* 5.2, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 3379 (с.), 3279 (ср.), 2955 (с.), 2901 (сл.), 2870 (сл.), 2785 (сл.), 2603 (сл.), 2569 (ср.), 2500

(ср.), 2364 (ср.), 2291 (сл.), 2168 (ср.), 2075 (сл.), 1674 (ср.), 1636 (сл.), 1535 (о.с.), 1466 (сл.), 1412 (с.), 1369 (с.), 1335 (сл.), 1281 (сл.), 1204 (сл.), 1142 (сл.), 1096 (сл.), 1065 (сл.), 1018 (сл.), 957 (сл.), 895 (сл.), 856 (сл.), 818 (сл.), 741 (сл.), 694 (сл.), 648 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (СD₃OD) δ , м.д.: 0.91 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.4 Гц), 0.92 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.4 Гц), 1.11-1.28 м (2H, CH₂), 1.62-1.74 м (1H, CH), 2.00-2.12 м (1H, <u>CH</u>(CH₃)₂), 2.25 дд (1H, <u>CH₂COO⁻, ²J_{HH} 15.8 Гц, ³J_{HH} 8.7 Гц), 2.43 дд (1H, CH₂COO⁻, ²J_{HH} 15.8 Гц, ³J_{HH} 3.4 Гц), 2.83 дд (1H, CH₂NH₃⁺, ²J_{HH} 12.8 Гц, ³J_{HH} 7.8 Гц), 2.95 дд (1H, CH₂NH₃⁺, ²J_{HH} 12.8 Гц, ³J_{HH} 3.6 Гц), 4.86 уш.с. (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³С (CD₃OD) δ , м.д.: 21.3 (CH₃), 21.9 (CH₃), 24.9 (CH), 31.9 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 41.7 (<u>C</u>H₂COO⁻), 41.8 (CH₂), 44.4 (<u>C</u>H₂NH₃⁺), 179.2 (<u>C</u>=O). Вычислено для C₈H₁₇NO₂, %: C 60.35, H 10.76, N 8.80. Найдено, %: C 60.31, H 10.81, N 8.85.</u>

(*3R*)-3-(Адамантан-1-ил)-4-аминобутановая кислота гидрохлорид (210). Выход: 96%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 175-176°С. $[\alpha]_D^{20}$ -2.2 (*c* 1.0, EtOH). Спектр ИК, см⁻¹: 3342 (сл.), 3061 (сл.), 2993 (с.), 2845 (ср.), 1722 (с.), 1701 (сл.), 1605 (сл.), 1548 (сл.), 1506 (ср.), 1479 (сл.), 1145 (сл.), 1414 (сл.), 1402 (сл.), 1355 (сл.), 1342 (сл.), 1308 (ср.), 1259 (сл.), 1229 (сл.), 1196 (с.), 1173 (ср.), 1117 (ср.), 1043 (сл.), 1011 (сл.), 984 (ср.), 854 (ср.), 845 (сл.), 812 (сл.), 783 (сл.), 752 (сл.), 725 (сл.), 671 (сл.), 608 (сл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 1.34-1.51 м (6H, Ad), 1.53-1.61 м (6H, Ad), 1.74-1.75 м (1H, CH), 1.88 уш. с (3H, Ad), 2.36 д (2H, <u>CH</u>₂COOH, ³*J*_{HH} 5.0 Гц), 2.50-2.53 м (2H, <u>CH</u>₂NH₃⁺), 8.05 с (3H, NH₃⁺), 12.23 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 28.3 (CH, Ad), 32.2 (<u>CH</u>₂COOH), 35.0 (C, Ad), 36.9 (CH₂, Ad), 38.93 (CH₂, Ad), 39.62 (<u>C</u>H₂NH₃⁺), 43.30 (CH). HRMS: *m*/*z* [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₂₃NO₂: 238.1802; найдено: 238.1802.

(**3***R*)-**4**-Амино-**3**-метилбутановая кислота (**211**). Выход: 57%. Бесцв. кристаллы. [α]_D²⁰ -8.36 (*c* 5.2, H₂O). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD) *δ*, м.д.: 1.02 д (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 6.9 Гц), 2.15 м (1H, CH), 2.27 д (2H, CH₂, ³*J*_{HH} 6.7 Гц), 2.86 д (2H, CH₂, ³*J*_{HH} 6.7 Гц), 4.96 уш. с (3H, NH₃⁺). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD) *δ*, м.д.: 17.58 (CH₃), 29.48 (CH), 43.69 (CH₂), 45.37 (CH₂), 179.17 (CO). Вычислено для C₅H₁₁NO₂, %: C 51.26, H 9.46, N 11.96. Найдено, %: C 51.32, H 9.42, N 11.91.

Общая методика синтеза 3-замещенных 4-(1*H*-тетразол-1-ил)бутановых кислот (215-218). К раствору 21.9 ммоль хлоргидрата аминокислоты Ia-с или 7a-с в 12 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляли 9.73 г (65.7 ммоль) триэтилортоформиата и, затем, 1.71 г (26.3 ммоль) азида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч при 100 °C, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 10 мл воды и гидроксид натрия до рН 9. Экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу отделяли и подкисляли конц.

соляной кислотой до pH 2. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 5 мл воды. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (CHCl₃-MeOH, 0 - 2%).

(**3***R***)-4-(1***H***-Тетразол-1-ил)-3-фенилбутановая кислота (215).** Выход: 23%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 115-118°С. [α]_D²⁰+54.6 (*с* 1.0, CHCl₃), Спектр ИК,

см⁻¹: 3126 (ср.), 2929 (ср.), 2601 (сл.), 1707 (о.с.), 1489 (ср.), 1443 (ср.), 1415 (ср.), 1311 (ср.), 1300 (ср.), 1265 (с.), 1211 (с.), 1169 (с.), 1142 (ср.), 1096 (ср.), 980 (ср.), 926 (ср.), 899 (ср.), 775 (ср.), 733 (с.), 702 (о.с.), 660 (с.) Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.65-2.69 м (2H, <u>CH₂COOH</u>), 3.61 с (1H, CH₂<u>CH</u>CH₂), 4.68 с (2H, N<u>CH₂</u>CH), 7.14-7.27 м (5H, Ph), 9.08 с (1H, CH, тетразол.), 12.24 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 37.9 (CH₂<u>C</u>HCH₂), 42.4 (<u>C</u>H₂COOH), 52.3 (N-<u>C</u>H₂CH), 127.7 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 129.9 (CH, Ph), 140.3 (C, Ph), 144.6 (CH, тетразол.), 172.8 (C=O). Найдено, %: C 56.75; H 5.29; N 24.02. C₁₁H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 56.89; H 5.21; N 24.12.

4-(1*H***-Тетразол-1-ил)-3-(4-хлорфенил)бутановая кислота (216).** Выход: 37%. Бесцв. кристаллы; т.пл. 145-147°С. $[\alpha]_D^{20}$ +51.0 (*с* 1.0, MeOH). Спектр ИК, см⁻¹: 3134 (сл.), 2930 (ср.), 2596 (сл.), 1700 (о.с.), 1490 (с.), 1447 (ср.), 1435 (ср.), 1414 (ср.), 1354 (сл.), 1311 (ср.), 1261 (с.), 1215 (с.), 1169 (с.), 1140 (ср.), 1098 (ср.), 1086 (ср.), 1015 (ср.), 982 (ср.), 934 (ср.), 897 (ср.), 845 (сл.), 825 (о.с.), 754 (с.), 718 (ср.), 658 (ср.), 613 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*⁶), δ , м.д.: 2.54-2.69 м (2H, C<u>H</u>₂COOH), 3.51-3.59 м (1H, CH), 4.60-4.72 м (2H, C<u>H</u>₂NH₂), 7.02 д (2H, 2CH_{ap}), 7.61 д (2H, 2CH_{ap}), 9.05 (с, 1H, CH_{тетраз}), 12.16 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 38.3 (CH), 42.0 (<u>C</u>H₂COOH), 52.9 (<u>C</u>H₂NH₂), 128.7 (CH, аром.), 130.0 (CH, аром.), 133.1 (С, аром.), 138.3 (С, аром.), 144.4 (CH, тетразол.), 174.3 (С=O). Найдено, %: С 49.45; H 4.20; N 20.92. C₁₁H₁₁ClN₄O₂. Вычислено, %: С 49.54; H 4.16; N 21.01.

3-(4-Метилфенил)-4-(1*Н***-тетразол-1-ил)бутановая кислота (217).** Выход: 24%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 143-146°С. $[\alpha]_D^{20}$ +29.9 (*с* 1.0, СНСІ₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3169 (сл.), 2993 (ср.), 2927 (ср.), 1717 (о.с.), 1514 (ср.), 1489 (ср.), 1445 (ср.), 1413 (ср.), 1330 (сл.), 1313 (сл.), 1296 (ср.), 1249 (с.), 1195 (с.), 1176 (о.с.), 1099 (о.с.), 974 (с.), 881 (ср.), 868 (ср.), 816 (с.), 760 (сл.), 723 (сл.), 665 (с.), 652 (с.), 640 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (СDСІ₃) δ , м.д.: 2.18 с (3H, CH₃), 2.56-2.71 м (2H, <u>CH₂COOH</u>), 3.53-3.61 м (1H, CH₂<u>CH</u>CH₂), 4.61-4.73 м (2H, -N<u>CH₂CH</u>), 7.01 с (4H, аром.), 9.07 с (1H, CH, тетразол.), 12.18 уш. с (1H, CO-OH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCI₃) δ , м.д.: 21.1 (CH₃), 38.1 (CH₂<u>C</u>HCH₂), 42.1 (<u>CH₂COOH</u>), 52.4 (N-<u>C</u>H₂CH), 128.0 (CH), 129.6 (CH), 136.7 (C), 137.2 (C), 144.6 (CH, тетразол.), 172.9 (C=O). Найдено, %: С 58.47; Н 5.80; N 22.69. С₁₂H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 58.53; Н 5.73; N 22.75. (3*S*)-5-Метил-3-[(1*H*-тетразол-1-ил)метил]гексановая кислота (218). Выход: 37%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 65-66 °С. $[\alpha]_D^{20}$ +5.5 (*c* 1.0, MeOH). Спектр ИК, см⁻¹: 3125 (сл.), 2957 (ср.), 1709 (о.с.), 1485 (ср.), 1468 (ср.), 1445 (ср.), 1414 (ср.), 1389 (ср.), 1369 (ср.), 1240 (ср.), 1171 (с.), 1099 (с.), 964 (сл.), 874 (ср.), 814 (сл.), 737 (сл.), 662 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 0.87 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.4 Гц), 0.92 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.6 Гц), 1.17-1.30 м (2H, H-4), 1.65-1.73 м (1H, H-5), 2.22-2.36 м (2H, H-2), 2.51-2.57 м (1H, H-3), 4.52 д (2H, CH₂, ³J_{HH} 6.4 Гц), 8.80 с (1H, тетразол.), 9.76 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С, (CDCl₃), δ , м.д.: 22.2 (CH₃), 22.8 (CH₃), 25.1 (C-5), 33.7 (C-3), 35.6 (C-2), 40.7 (C-4), 51.3 (CH₂), 143.7 (CH, тетразол.), 176.8 (C-1). Вычислено для С₉H₁₆N₄O₂, %: C 50.93, H 7.60, N 26.40; найдено: C 50.87, H 7.67, N 26.43.

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

Диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-1-метил-2,4-дифенилпирролидин-3-ил]фосфонат (231). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 2.93 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 10.8 Гц), 3.24 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 10.8 Гц), 3.55-3.60 м (1H), 3.73-3.83 м (2H), 7.20-7.40 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 40.4 с (CH₃), 45.0 д (C-4, ²*J*_{CP} 1.9 Гц), 49.6 д (C-3, ¹*J*_{CP} 147.6 Гц), 51.8 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 7.7 Гц), 51.9 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 7.7 Гц), 65.6 д (C-5, ³*J*_{CP} 9.6 Гц), 72.7 с (C-2), 127.0 с (CH, аром.), 127.7 с (CH, аром.), 127.9 с (CH, аром.), 128.0 с (CH, аром.), 128.6 с (CH, аром.), 129.6 с (CH, аром.), 138.4 д (С, аром., ³*J*_{CP} 6.7 Гц), 142.2 д (С, аром., ³*J*_{CP} 2.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 31.26. Вычислено для С₁₉H₂₄NO₃P, %: С 66.08, H 7.00, N 4.06. Найдено, %: С 66.15, H 7.06, N 4.08.

Метил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2,4-дифенилпирролидин-3-ил]фосфонат (232). Спектр ЯМР ¹H (D₂O) δ , м.д.: 2.75 д (3H, MeO, ³*J*_{HP} 11.0 Гц), 2.94-3.04 м (1H), 3.12-3.23 м (1H), 3.71-3.79 м (2H), 4.98 т (1H, 8.5 Гц), 6.95-7.15 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O) δ , м.д.: 44.4, 47.0 д (C-3, ¹*J*_{CP} 150.5 Гц), 51.8 (CH₃O), 64.1 д (2.9 Гц), 64.3 д (2.9 Гц), 127.7 с (CH, аром.), 128.1 (CH, аром.), 128.7 (CH, аром.), 129.0 (CH, аром.), 129.6 (CH, аром.), 132.3 с (CH, аром.), 132.5 с (C, аром.), 136.8 (C, аром.). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O) δ , м.д.: 22.67. Вычислено для C₁₇H₂₀NO₃P, %: C 64.35, H 6.35, N 4.41. Найдено, %: C 64.41, H 6.32, N 4.49.

Общая методика синтеза 1-формилпирролидин-3-илфосфонатов (237-240). Раствор 0.83 ммоль нитрооксофосфоната 163а, 173а, 174а или 177а в 9 мл уксусной кислоты помещают в автоклав и добавляют 100 мг 10 %

Рd/С. Гидрирование проводят в течение 36 ч при 25°С и избыточном давлении водорода 4 МПа. После этого реакционную смесь разбавляют 10 мл CHCl₃, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают насыщенным водным раствором NaHCO₃. Продукт экстрагируют CH₂Cl₂ (3x10 мл). Объединенные экстракты сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. К остатку добавляли 3 мл этилформиата и кипятили 3 ч. Избыток этилформиата упаривали в вакууме. Продукт выделяли флэш-хроматографией (элюент: CHCl₃/MeOH 0 – 5 %).

Диметил[(2R,3R,4S)-2,4-дифенил-1-формилпирролидин-3-ил]фосфонат (237). Выход: 56%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 126-129°С (циклогексан). [а]_D²⁰ +48.2 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *δ*, м.д.: 2.90 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, 1 ротамер), 2.91 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, 2 ротамер), 3.02-3.10 м (1H, 1 ротамер, 1H, 2 ротамер), 3.13 д (3H, CH₃O, ${}^{3}J_{HP}$ 11.2 Гц, 1 ротамер), 3.14 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц, 2 ротамер), 3.65-3.75 м (1H, ротамер), 4.20-4.28 м (1Н, 1 ротамер, 1Н, 2 ротамер), 4.30-4.48 м (1Н, 1 ротамер), 5.40 дд (1Н, ³*J*_{HH} 2.0 Гц, ²*J*_{HH} 7.6 Гц, 1 ротамер), 5.57 дд (1Н, ³*J*_{HH} 2.8 Гц, ²*J*_{HH} 8.0 Гц, 2 ротамер), 7.24-7.41 м (10H, 1 ротамер, 10H, 2 ротамер, Ph), 8.16 с (1H, CHO, 1 ротамер), 8.31 с (1H, CHO, 2 ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *δ*, м.д.: 25.44 (1 ротамер), 26.03 (2 ротамер). Вычислено для C₁₉H₂₂NO₄P, %: С 63.50, Н 6.17, N 3.90. Найдено, %: С 63.55, Н 6.12, N 3.94. РСА: С₁₉H₂₂NO₄P, М = 359.34, моноклинные, пространственная группа $P2_1$, 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, $Z = 2, F(000) = 380, d_{\text{выч}} = 0.928$ г/см³, $\mu = 1.087$ мм⁻¹, полное число откликов / уникальные отклики = 5235 / 3276 [$R_{int} = 0.0473$], T = 295(2) K, Θ диапазон = 4.875-74.995°, окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)] R_1 = 0.1174, \ \omega R_2 = 0.2912, R$ индексы (все данные) $R_1 = 0.1461$, $\omega R_2 = 0.3231$, параметр Флэка $\chi = 0.10(8)$. Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) для структуры в данной работе были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером ССDС 1919294.

Диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2-(3-метоксифенил)-4-фенил-1-формилпирролидин-3-ил]фосфонат (238). Выход: 49%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 172-174°С (циклогексан). [α]_D²⁰ +41.9 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 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 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.95 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц, 1 ротамер), 2.96 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, 2 ротамер), 3.14 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, 1 ротамер), 3.15 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, 2 ротамер), 3.81 с (3H, CH₃O, 2 ротамер), 3.81 с (3H, CH₃O, 1 ротамер), 4.21-4.26 м (1H, 1 ротамер), 4.30-4.34 м (1H, 2 ротамер), 5.36 д (1H, *J* 7.6 Гц, 1 ротамер), 5.54 д (1H, *J* 8.0 Гц, 2 ротамер), 6.79 д (1H, аром., ³*J*_{HH} 7.0 Гц, 2 ротамер), 6.83 д (1H, аром., ³*J*_{HH} 7.0 Гц, 1 ротамер), 6.80 д (1H, аром., ³*J*_{HH} 7.0 Гц, 1 ротамер), 6.90-7.00 м (9H, аром.), 8.14 (1H, CHO, 1 ротамер), 8.28 (1H, CHO, 2 ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 25.50 (1 ротамер), 25.97 (2 ротамер). Вычислено для C₂₀H₂₄NO₅P, %: C 61.69, H 6.21, N 3.60. Найдено, %: C 61.73, H 6.17, N 3.65.

Диметил[(2R,3R,4S)-2-(4-метоксифенил)-4-фенил-1-формил**пирролидин-3-ил]фосфонат (239).** Выход: 42%; бесцв. масло. [α]_D²⁰ +47.5 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 2949 (сл.), 2920 (сл.), 2843 (сл.), 1654 (о.с.), 1612 (сл.), 1585 (сл.), 1512 (ср.), 1496 (сл.), 1458 (сл.), 1410 (сл.), 1383 (с.), 1304 (сл.), 1244 (о.с.), 1176 (с.), 1115 (сл.), 1043 (о.с.), 1022 (о.с.), 853 (сл.), 822 (с.), 781 (с.), 756 (о.с.), 733 (с.), 702 (с.), 662 (ср.), 603 (сл.), 569 (с.), 532 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 2.95 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 10.8 Гц, 1 ротамер), 2.96 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, 2 ротамер), 3.15 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 10.8 Гц, 1 ротамер), 3.16 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 10.8 Гц, 2 ротамер), 3.77 с (3H, CH₃O, 2 ротамер), 3.79 с (3H, CH₃O, 1 ротамер), 4.21-4.27 м (1H, 1 ротамер), 4.29-4.34 м (1H, 2 ротамер), 5.34 дд (1H, ²*J*_{HH} 7.8 Гц, ³*J*_{HH} 1.8 Гц, 1 ротамер), 5.52 дд (1H, ²*J*_{HH} 7.8 Гц, ³*J*_{HH} 1.8 Гц, 2 ротамер), 6.86-6.91 м (2H, 1 ротамер, 2H, 2 ротамер), 7.23-7.35 м (9H, аром.), 8.14 (1H, CHO, 1 ротамер), 8.28 (1H, CHO, 2 ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 25.76 (1 ротамер), 26.30 (2 ротамер). Вычислено для C₂₀H₂₄NO₅P, %: C 61.69, H 6.21, N 3.60. Найдено, %: C 61.77, H 6.18, N 3.63.

Диметил[(2*R*,3*R*,4*S*)-2-Метил-4-фенил-1-формилпирролидин-3ил]фосфонат (240). Выход: 46%; бесцв. масло. $[\alpha]_D^{20}$ +5.8 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 2953 (сл.), 2882 (сл.), 2852 (сл.), 1662 (о.с.), 1499 (сл.), 1468 (сл.), 1456 (сл.), 1414 (сл.), 1381 (с.), 1233 (с.), 1182 (ср.), 1022 (о.с.), 1003 (о.с.), 941 (сл.), 916 (сл.), 867 (сл.), 822 (о.с.), 781 (ср.), 748 (о.с.), 702 (о.с.), 650 (сл.), 596 (ср.), 565 (с.), 526 (о.с.), 498 (ср.), 476 (ср.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.43 д (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 6.6 Гц, 2 ротамер), 1.46 д (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 6.6 Гц, 1 ротамер), 2.65-2.76 м (1H, 1 ротамер, 1H, 2 ротамер), 3.15 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, 2 ротамер), 3.20 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, 1 ротамер), 3.49 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, 1 ротамер), 3.54 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.0 Гц, 2 ротамер), 3.70-3.83 м (1H, 1 ротамер, 1H, 2 ротамер), 3.86-3.93 м (1H, 1 ротамер), 3.98-4.03 м (1H, 2 ротамер), 4.30-4.40 м (1H, 1 ротамер), 4.60-4.67 м (1H, 2 ротамер), 7.20-7.35 м (5H, Ph), 8.16 (1H, CHO, 2 ротамер), 8.26 (1H, CHO, 1 ротамер). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ, м.д.: 28.03 (1 ротамер), 28.44 (2 ротамер). Вычислено для C₁₄H₂₀NO₄P, %: C 56.56, H 6.78, N 4.71. Найдено, %: C 56.65, H 6.71, N 4.73.

Общая методика синтеза пирролидин-3-илфосфоновых кислот (241-244). Соединение 237-240 кипятили с 5 мл 5%-ной соляной кислоты в течение 40 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 (241). Бесцв. тв.; т. пл. 198-201°С (разл.), $[\alpha]_D^{20}$ +69.4 (*c* 1.0, H₂O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O) δ , м.д.: 3.04-3.13 м (1H, H-3), 3.48-3.53 м (1H, H-5), 4.04-4.10 м (1H, H-4), 4.10-4.18 м (1H, H-5), 5.22 дд (1H, H-2, ³J_{HH} 8.0 Гц, ³J_{HP} 16.4 Гц), 7.27-7.54 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O) δ , м.д.: 44.5 с (С-4), 49.0 д (С-3, ¹J_{CP} 166.8 Гц), 51.5 с (С-5), 65.0 с (С-2), 127.8 с (СН, аром.), 128.0 с (СН, аром.), 128.2 с (СН, аром.), 128.8 с (СН, аром.), 129.1 с (СН, аром.), 129.4 с (СН, аром.), 133.2 д (С, аром., ³J_{CP} 3.8 Гц), 138.7 д (С, аром. , ³J_{CP} 1.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (D₂O) δ , м.д.: 17.01. Вычислено для С₁₆H₁₉ClNO₃P, %: С 56.56, H 5.64, N 4.12. Найдено, %: С 56.62, H 5.59, N 4.16.

(2R,3R,4S)-2-(3-Метоксифенил)-4-фенилпирролидин-3-илфосфоновая кислота гидрохлорид (242). Бесцв. тв.; т. пл. 192-205°С (разл.), [а]_D²⁰ +70.1 (с 1.0, H₂O). Спектр ИК, см⁻¹: 3050-2400 (уш.), 1735 (сл.), 1602 (ср.), 1587 (ср.), 1497 (ср.), 1456 (ср.), 1377 (сл.), 1261 (ср.), 1200-1150 (уш.), 988 (о.с.), 925 (о.с.), 779 (с.), 758 (с.), 696 (о.с.), 635 (сл.), 545 (ср.), 530 (ср.), 447 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*⁶) δ, м.д.: 2.91-2.98 м (1Н, Н-3), 3.30 уш.с (1H, H-5), 3.74 с (3H, CH₃O), 3.92-4.03 м (1H, H-4, 1H, H-5), 4.95-5.05 м (1H, H-2), 6.87-6.89 м (1H, аром.), 7.04-7.09 м (2H, аром.), 7.21-7.27 м (2H, аром.), 7.30-7.33 м (2Н, аром.), 7.47-7.49 м (2Н, аром.), 9.09 уш. с, 11.13 уш. с. Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 44.8 с (С-4), 49.1 д (С-3, ¹*J*_{CP} 143.8 Гц), 51.4 д (С-5, ³*J*_{CP} 9.6 Гц), 55.6 д (С-2, ²*J*_{CP} 11.4 Гц), 64.1 с (СН₃О), 114.3 с (СН, аром.), 115.3 с (СН, аром.), 121.3 с (СН, аром.), 127.6 с (СН, аром.), 128.5 с (СН, аром.), 129.0 с (СН, аром.), 129.6 с (СН, аром.), 135.6 с (С, аром.), 141.1 с (С, аром.), 159.2 с (С, аром.). Спектр ЯМР ³¹Р (DMSO-*d*⁶) *б*, м.д.: 18.89. Вычислено для C₁₇H₂₁ClNO₄P, %: C 55.22, H 5.72, N 3.79. Найдено, %: C 55.28, H 5.69, N 3.81.

(2*R*,3*R*,4*S*)-2-(4-Метоксифенил-4-фенилпирролидин-3-ил]фосфоновая кислота гидрохлорид (243). Бесцв. тв.; т. пл. 205-208°С (разл.), $[\alpha]_D^{20}$ +75.1 (*c* 0.05, H₂O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 2.89-2.95 м (1H, H-3), 3.30-3.33 м (1H, H-5), 3.70 с (3H, CH₃O), 3.93-4.05 м (1H, H-4, 1H, H-5), 4.98-5.07 м (1H, H-2), 6.93 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 7.5 Гц), 7.20-7.55 м (7H, аром.), 9.12 уш. с, 11.18 уш. с. Спектр ЯМР ¹³С (DMSO- d^6) δ , м.д.: 42.5 с (C-4), 47.2 д (C-3, ¹ J_{CP} 147.9 Гц), 51.4 д (C-5, ³ J_{CP} 8.7 Гц), 54.9 д (C-2, ² J_{CP} 10.6 Гц), 62.3 с (CH₃O), 115.9 с (CH, аром.), 125.3 с (CH, аром.), 126.6 с (CH, аром.), 127.8 с (CH, аром.), 128.5 с (CH, аром.), 135.6 с (С, аром.), 141.1 с (С, аром.), 160.2 с (С, аром.). Спектр ЯМР ³¹Р (DMSO- d^6) δ , м.д.: 18.52. Вычислено для С₁₇H₂₁CINO₄P, %: C 55.22, H 5.72, N 3.79. Найдено, %: C 55.31, H 5.67, N 3.83.

(2*R*,3*R*,4*S*)-2-Метил-4-фенилпирролидин-3-илфосфоновая кислота гидрохлорид (244). Бесцв. тв.; т. пл. 219-222°С (разл.). $[\alpha]_D^{20}$ +70.7 (*c* 0.05, H₂O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O) δ , м.д.: 1.43 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.4 Гц), 2.54-2.63 м (1H, H-3), 3.13-3.19 м (1H, H-5), 3.65-3.81 м (1H, H-4, 1H, H-5), 4.07-4.24 м (1H, H-2), 7.21-7.27 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (D₂O) δ , м.д.: 14.8 д (CH3, ³J_{CP} 2.8 Гц), 44.1 (C-4), 48.0 д (C-3, ¹J_{CP} 140.0 Гц), 51.0 д (C-5, ³J_{CP} 2.5 Гц), 57.9 д (C-2, ²J_{CP} 2.8 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (D₂O) δ , м.д.: 16.35. Вычислено для C₁₁H₁₇ClNO₃P, %: C 47.58, H 6.17, N 5.04. Найдено, %: C 47.63, H 6.12, N 5.10.

Диметил[(3R,4S)-2-(2-метоксифенил)-4-фенил-4,5-дигидро-3Hпиррол-3-ил]фосфонат (245). Выход 46%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 82-84°С. $[\alpha]_{D}^{20}$ +117.5 (*c* 1.0, CHCl₃), *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3073, 3032, 2955, 2940, 2851, 1717, 1597, 1560, 1487, 1440, 1261, 1230, 1024, 823, 769, 752. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 3.43 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 3.55 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.0 Гц), 3.76 с (3H, CH₃O), 3.86-3.95 м (1H, H-5), 4.04-4.11 м (1H, H-5), 4.36 дт (1H, ²*J*_{HP} 23.4 Гц, ³*J*_{HH} 1.8 Гц, H-3), 4.73-4.81 м (1H, H-4), 6.93 д (1H, аром., ³*J*_{HH} 8.2 Гц), 7.08-7.11 м (1Н, аром.), 7.27-7.41 м (6Н, аром.), 8.10 дд (1Н, ⁴*J*_{HP} 1.6 Гц, ³*J*_{HH} 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 37.8 с (С-4), 50.6 д (С-3, ¹*J*_{CP} 131.6 Гц, СН-Р), 52.8 д (<u>С</u>Н₃О, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.1 д (<u>С</u>Н₃О, ²*J*_{CP} 6.7 Гц, СН₃), 55.6 с (CH₃O), 69.7 (C-5), 111.1 (CH, аром.), 117.6 д (CH, аром., ³*J*_{CP} 2.9 Гц), 120.9 (СН, аром.), 126.6 (СН, аром.), 127.8 (СН, аром.), 129.3 (СН, аром.), 130.9 (СН, аром.), 131.7 (С, аром.), 135.8 д (С, аром., ³*J*_{CP} 11.4 Гц), 143.4 д (С, аром., ³*J*_{CP} 10.5 Гц), 157.5 д (С-5, ²*J*_{CP} 1.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *б*, 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.

Диметил[(3*R*,4*S*)-2-(адамантан-1-ил)-4-фенил-4,5-дигидро-3*H*пиррол-3-ил]фосфонат (246). Выход 43%. Светло-желт. масло. $[\alpha]_D^{20}$ +104.0 (*c* 1.0, CHCl₃); *dr* 1/-. Спектр ИК, см⁻¹: 3040, 2903, 2849, 1620, 1495, 1452, 1246, 1059, 1016, 832, 760, 698. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.67-1.77 м (6H, Ad), 1.90-1.95 м (3H, Ad), 1.99-2.04 м (3H, Ad), 2.06-2.11 м (3H, Ad), 3.42 дт (1H, H-3, ²*J*_{HP} 22.7 Гц, ³*J*_{HH} 1.8 Гц), 3.73 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 2.3 Гц), 3.75-3.81 м (3H, CH₃O, 1H, H-4), 4.05-4.13 м (1H, H-5), 4.18-4.28 м (1H, H-5), 7.02-7.06 м (2H, Ph), 7.17-7.22 м (1H, Ph), 7.23-7.29 м (2H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 28.53 (СН, Ad), 36.62 (СН₂, Ad), 38.82 (С, Ad), 40.50 (СН₂, Ad), 46.52 (С-4), 52.81 д (<u>С</u>H₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.20 д (<u>С</u>H₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 55.06 д (С-3, ¹*J*_{CP} 131.6 Гц), 66.91 (С-5), 126.10 (СН, Ph), 127.07 (СН, Ph), 129.04 (СН, Ph), 145.26 д (С, Ph, ³*J*_{CP} 13.4 Гц, С_{Ph}), 179.45 (С-5). Вычислено для С₂₂H₃₀NO₃P, %: С 68.20, Н 7.80, N 3.62. Найдено, %: С 68.25, Н 7.86, N 3.59.

3.11 Синтез полизамещенных циклогексанов

Общая методика синтеза этил-4,6-диарил-2-гидрокси-2-метил-5нитро-3-формилциклогексанкарбоксилатов. К раствору 4.5 ммоль соединения **113-116** в 10 мл толуола добавляли 4.95 ммоль коричного альдегида и 4.5 ммоль пирролидина, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из MeOH.

(1R,2S,3S,4R,5S,6S)-Этил-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4,6-дифенил-3-формилциклогексанкарбоксилат (248). Выход: 33%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 220-222°С (разл.). [а]_D²⁰ -13.8° (*с* 1.1, СНСl₃). Спектр ЯМР ¹Н (СDCl₃) *δ*, м.д.: 0.89 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 1.47 с (3H, CH₃), 3.52 ддд (1H, H-3, ³J_{HH} 12.6 Гц, ³*J*_{HH} 3.0 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.6 Гц), 3.81-3.84 м (1H, H-1, 1H, OH), 3.88-4.02 м (2H, -СОО<u>СН</u>₂СН₃, 1Н, Н-4), 4.30 дд (1Н, Н-6, ³*J*_{HH} 12.6 Гц, ³*J*_{HH} 4.6 Гц), 5.03 т (1Н, Н-5, ³*J*_{HH} 4.6 Гц), 7.14-7.30 м (10H, Ph), 9.51 д (1H, CHO, ³*J*_{HH} 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 13.7 (CH₃), 27.3 (CH₃), 41.8 (С-4), 44.4 (С-6), 49.8 (С-1), 54.8 (C-3), 61.4 (-COO<u>C</u>H₂CH₃), 72.1 (C-2), 93.3 (C-5), 128.2 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.65 (CH, Ph), 128.68 (CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 129.4 (CH, Ph), 135.4 (С, Рh), 135.5 (С, Рh), 174.3 (<u>С</u>ООЕt), 202.9 (<u>С</u>НО). Вычислено для C₂₃H₂₅NO₆, %: С 67.14, Н 6.12, N 3.40. Найдено, %: С 66.58, Н 6.04, N 3.84. (1R,2S,3S,4R,5S,6S)-Этил-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4-фенил-3-формил-6-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоксилат (249). Выход: 32%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 228-230°С (разл.). [а]_D²⁰ -10.2° (*с* 1.1, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) *б*, м.д.: 0.96 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 1.47 с. (3H, CH₃), 3.47-3.51 ддд (1H, H-3, ³*J*_{HH} 12.6 Гц, ³*J*_{HH} 4.4 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.6 Гц), 3.81-3.84 м (1H, H-1, 1H, OH), 3.88-4.02 м (2H, -СООСН₂СН₃, 1H, H-4), 4.28 дд (1H, H-6, ³J_{HH} 12.6 Гц, ³J_{HH} 6.5 Гц), 5.00 т (1Н, Н-5, ³*J*_{НН} 4.3 Гц), 7.13-7.15 м (4Н, аром.), 7.24-7.30 м (5H, аром.), 9.50 д (1H, CHO, ${}^{3}J_{HH}$ 4.4 Гц). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 27.2 (CH₃), 41.70 (C-6), 43.7 (C-4), 49.7 (C-1), 54.7 (C-3), 61.6 (СОО<u>С</u>H₂CH₃), 72.1 (С-2), 93.1 (С-5), 128.2 (СН, аром.), 128.7 (СН, аром.), 129.2 (СН, аром.), 129.4 (СН, аром.) 129.5 (СН, аром.), 134.1 (С, аром.), 134.6

(С, аром.), 135.2 (С, аром.), 173.9 (<u>С</u>ООЕt), 202.8 (СНО). Вычислено для С₂₃H₂₄ClNO₆, %: С 61.95, Н 5.43, N 3.14. Найдено, %: С 62.28, Н 5.31, N 3.44.

(1R,2S,3S,4R,5S,6S)-Этил-2-гидрокси-2-метил-6-(4-метоксифенил)-5-

нитро-4-фенил-3-формилциклогексанкарбоксилат (250). Выход: 33%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 165-166°С (разл.). $[\alpha]_D^{20}$ -7.5° (*c* 1.1, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 1.46 с (3H, CH₃), 3.46-3.51 м (1H, H-3), 3.74 с (3H, CH₃O), 3.76-3.81 м (1H, H-1, 1H, OH), 3.91-3.98 м (2H, -COO<u>CH₂CH₃</u>, 1H, H-4), 4.27 дд (1H, H-6, ³J_{HH} 12.3 Гц, ³J_{HH} 4.6 Гц), 5.00 т (1H, H-5, ³J_{HH} 4.3 Гц), 6.79 д (2H, аром. ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.09-7.15 м (4H, аром.), 7.22-7.30 м (3H, аром.), 9.50 д (1H, CHO, ³J_{HH} 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 27.3 (CH₃), 41.7 (C-6), 43.6 (C-4), 50.0 (C-1), 54.7 (C-3), 55.3 (CH₃O), 61.4 (COO<u>C</u>H₂CH₃), 72.20 (C-2), 93.5 (C-5), 114.3 (CH, аром.), 127.5 (С, аром.), 128.2 (CH, аром.), 128.6 (CH, аром.), 129.3 (CH, аром.), 129.4 (CH, аром.), 135.4 (С, аром.), 159.6 (С, аром.), 174.4 (<u>C</u>OOEt), 203.1 (<u>C</u>HO). Вычислено для C₂₄H₂₇NO₇, %: C 65.29, H 6.16, N 3.17. Найдено, %: C 65.58, H 6.02, N 3.58.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-Этил-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-6-(4-нитрофенил)-4-фенил-3-формилциклогексанкарбоксилат (251). Выход: 20%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 242-245°С (разл.). $[\alpha]_D^{20}$ -11.1° (*c* 1.1, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.97 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 1.50 с (3H, CH₃), 3.52 ддд (1H, H-3, ³*J*_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 4.5 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.8 Гц), 3.59 д (1H, OH, ³*J*_{HH} 1.8 Гц), 3.85 д (1H, H-1, ³*J*_{HH} 12.4 Гц), 3.98 кв (1H, -COO<u>CH₂CH₃</u>, ³*J*_{HH} 7.3 Гц), 4.16 дд (1H, H-4, ³*J*_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 4.1 Гц), 4.30 дд (1H, H-6, ³*J*_{HH} 12.4 Гц, ³*J*_{HH} 4.5 Гц), 5.02 т (1H, H-5, ³*J*_{HH} 4.5 Гц), 7.14-7.16 м (2H, аром.), 7.27-7.32 м (3H, аром.), 7.41 д. (2H, аром., ³*J*_{HH} 8.7 Гц), 8.16 д (2H, аром., ³*J*_{HH} 8.7 Гц), 9.50 д (1H, CHO, ³*J*_{HH} 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.9 (CH₃), 27.2 (CH₃), 41.7 (C-4), 44.1 (C-6), 49.6 (C-1), 54.6 (C-3), 61.8 (COO<u>C</u>H₂CH₃), 72.1 (C-2), 92.6 (C-5), 124.2 (CH, аром.), 128.2 (CH, аром.), 128.9 (CH, аром.), 129.3 (CH, аром.), 129.6 (CH, аром.), 134.8 (С, аром.), 142.9 (С, аром.), 148.1 (С, аром.), 173.5 (<u>COOEt</u>), 202.4 (<u>C</u>HO). Вычислено для C₂₃H₂₄N₂O₈, %: C 60.52, H 5.30, N 6.14. Найдено, %: C 60.96, H 5.16, N 6.53.

3.12 Синтез нерацемических 4-нитропиперидин-2-онов

Общая методика синтеза 4-нитропиперидин-2-онов (260-264). К смеси 4.13 ммоль нитроэфира 55, 107 или 109, 4.13 ммоль альдегида 256-258 и 6.21 ммоль AcONH₄ в 40 мл MeOH добавляли при перемешивании 4.13 ммоль NaOH и кипятили полученную смесь в течение 40 ч. После охлажде-

ния реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из MeOH.

(3S,4R,5R,6S)-Этил-5-нитро-2-оксо-4,6-дифенилпиперидин-3карбоксилат (260). Выход: 20%. Бесцв. кристаллы; т.пл. 226-228°С (разл.), $[\alpha]_D^{20}$ -128.4° (*c* 0.25, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3510, 3058, 1742, 1669, 1559. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.06 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 3.84 д (1H, H-3, ³J_{HH} 12.1 Гц), 4.08 кв (2H, COO<u>CH</u>₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.23 дд (1H, H-6, ³J_{HH} 12.1, ³J_{HH} 11.9 Гц), 4.98 дд (1H, H-5, ³J_{HH} 12.1, ³J_{HH} 9.8 Гц), 5.15 д (1H, H-4, ³J 9.8 Гц), 5.86 с (1H, NH), 7.21-7.24 м (2H, аром.), 7.29-7.34 м (5H, аром.), 7.40–7.44 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 14.0 (CH₃), 47.0 (C-4), 54.5 (C-3), 60.5 (C-6), 62.1 (COO<u>C</u>H₂CH₃), 91.9 (C-5), 126.9 (CH, аром.), 127.6 (CH, аром.), 129.1 (CH, аром.), 129.4 (CH, аром.), 129.7 (CH, аром.), 133.3 (CH, аром.), 134.5 (С, аром.), 135.5 (С, аром.), 165.9 (С=О), 167.4 (С=О). Вычислено для С₂₀H₂₀N₂O₅, %: C 65.21, H 5.47, N 7.60. Найдено, %: C 65.34; H 5.31; N 7.69.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-Метил-5-нитро-2-оксо-6-фенил-4-(4-хлорфенил)пиперидин-3-карбоксилат (261). Выход: 33%. Бесцв. кристаллы; т.пл. 243-246°С (разл.), [α]_D²⁰ -126.4° (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ИК (КВг), см⁻¹: 3510, 3066, 1739, 1674, 1558. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) *δ*, м.д.: 3.65 с (3H, CH₃), 3.80 д (1H, H-3, ³*J*_{HH} 12.1 Гц), 4.24 дд (1H, H-6, ³*J*_{HH} 12.1, ³*J*_{HH} 11.9 Гц), 4.94 дд (1H, H-5, ³*J*_{HH} 12.1, ³*J*_{HH} 9.8 Гц), 5.15 д (1H, H-6, ³*J*_{HH} 9.8 Гц), 5.89 с (1H, NH), 7.15-7.18 м (2H, аром.), 7.28-7.34 м (4H, аром.), 7.40-7.43 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 46.2 (С-4), 53.2 (COO<u>C</u>H₃), 54.2 (С-3), 60.5 (С-6), 91.6 (С-5), 126.9 (CH, аром.), 128.9 (CH, аром.), 129.7 (CH, аром.), 129.8 (CH, аром.), 130.4 (С, аром.), 133.0 (С, аром.), 135.2 (С, аром.), 135.3 (С, аром.), 165.3 (C=O), 167.8 (С=O). Вычислено для С₁₉H₁₇ClN₂O₅, %: С 58.69, H 4.41, N 7.20. Найдено, %: С 58.82; H 4.24; N 7.29.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-Этил-5-нитро-2-оксо-6-(тиофен-2-ил)-4-фенилпиперидин-3-карбоксилат (262). Выход: 21%. Бесцв. кристаллы; т.пл. 210– 213°С (разл.). [α]_D²⁰ -136.8° (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 3.86-3.95 м (1H, H-4, 2H, COO<u>CH</u>₂CH₃), 4.12 д (1H, H-3, ³*J*_{HH} 12.4 Гц), 5.43 д (1H, H-6, ³*J*_{HH} 10.1 Гц), 5.59 дд (1H, H-5, ³*J*_{HH} 11.2 Гц, ³*J*_{HH} 10.1 Гц), 6.96 дд (1H, тиофен-2-ил, ³*J*_{HH} 5.0 Гц, ³*J*_{HH} 3.5 Гц), 7.06 дд (1H, тиофен-2-ил, ³*J*_{HH} 3.5 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.2 Гц), 7.22-7.38 м (5H, Ph), 7.57 дд (1H, тиофен-2-ил, ³*J*_{HH} 5.0 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.2 Гц), 8.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 14.3 (CH₃), 47.3 (C-4), 54.7 (C-3), 55.9 (C-6), 61.2 (COO<u>C</u>H₂CH₃), 91.6 (C-5), 127.4 (C⁵, тиофен-2-ил), 127.9 (C⁴, тиофен-2-ил), 128.2 (C³, тиофен-2-ил), 128.5 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 135.9 (C, Ph), 140.1 (C², тиофен-2-ил), 165.6 (C=O), 168.3 (C=O). Вычислено для C₁₈H₁₈N₂O₅S, %: C 57.74, H 4.85, N 7.48. Найдено, %: C 57.87, H 4.68, N 7.57.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-Этил-5-нитро-6-(3-нитрофенил)-2-оксо-4-фенилпиперидин-3-карбоксилат (263). Выход: 16%. Бесцв. кристаллы; т.пл. 183-185°С, $[\alpha]_D^{20}$ -135.6° (*c* 0.25, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 3.91 кв (2H, CO₂<u>CH</u>₂CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц), 3.99 д (1H, H-4, , ³*J*_{HH} 11.9 Гц), 4.13 д (1H, H-3, ³*J*_{HH} 12.4 Гц), 5.31 д (1H, H-6, ³*J*_{HH} 9.9 Гц), 5.75 т (1H, H-5, ³*J*_{HH} 11.1, ³*J*_{HH} 10.5 Гц), 7.24-7.35 м (5H, Ph), 7.68 т (1H, аром., ³*J*_{HH} 8.0 Гц), 7.81 д (1H, аром., ³*J*_{HH} 7.8 Гц), 8.22 дд (1H, аром., ³*J*_{HH} 8.2, ⁴*J*_{HH} 1.4 Гц), 8.42 с (1H, аром.), 8.71 с (1H, NH), Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 14.3 (CH₃), 47.0 (C-4), 54.7 (C-3), 59.3 (C-6), 61.3 (COO<u>C</u>H₂CH₃), 90.5 (C-5), 123.1 (CH, аром.), 130.9 (CH, аром.), 128.4 (2CH, аром.), 129.0 (CH, аром.), 129.3 (CH, аром.), 130.9 (CH, аром.), 135.3 (CH, аром.), 136.0 (С, аром.), 139.9 (С, аром.), 148.9 (С, аром.) 165.8 (С=О), 168.2 (С=О). Вычислено для C₂₀H₁₉N₃O₇, %: C 58.11, H 4.63, N 10.16. Найдено, %: C 58.24; H 4.46; N 10.25.

(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-Метил-5-нитро-2-оксо-6-(тиофен-2-ил)-4-(3,4,5триметоксифенил)пиперидин-3-карбоксилат (264). Выход: 66%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 242-244°С. [α]_D²⁰-129.5° (*c* 0.5, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 3.50 с (3H, CH₃), 3.59 с (3H, CH₃O), 3.70 с (6H, CH₃O), 3.89 т (1H, H-4, ³*J*_{HH} 11.9 Гц), 4.11 д (1H, H-3, ³*J*_{HH} 12.1 Гц), 5.39 д (1H, H-6, ³*J*_{HH} 9.8 Гц), 5.61 дд (1H, H-5, ³*J*_{HH} 11.2 Гц, ³*J*_{HH} 9.8 Гц), 6.66 с (2H, аром.), 6.97 дд (1H, тиофен-2-ил, ³*J*_{HH} 5.0, ³*J*_{HH} 3.4 Гц), 7.05 дд (1H, тиофен-2-ил, ³*J*_{HH} 3.4, ⁴*J*_{HH} 0.9 Гц), 7.57 дд (1H, тиофен-2-ил, ³*J*_{HH} 5.0, ⁴*J*_{HH} 0.9 Гц), 8.79 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*⁶) δ , м.д.: 47.4 (C-4), 52.7 (CH₃) 54.9 (C-3), 55.9 (C-6), 56.6 (<u>C</u>H₃O), 60.5 (<u>C</u>H₃O), 91.4 (C-5), 105.7 (CH, аром.), 127.4 (C⁵, тиенил), 127.9 (C⁴, тиофен-2-ил), 128.1 (C³, тиофен-2-ил), 131.8 (С, аром.), 137.7 (С, аром.), 140.1 (C², тиофен-2-ил), 153.5 (2С, аром.), 165.5 (C=O), 168.9 (C=O). Найдено, %: C 53.46; H 4.75; N 6.31; S 7.19. Вычислено для C₂₀H₂₂N₂O₈S, %: C 53.33, H 4.92, N 6.22. Найдено, %: C 53.46, H 4.75, N 6.31.

3.13 Синтез тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов

Общая методика синтеза тетрагидропиран-3-илфосфонатов. К раствору 1.59 ммоль фосфоната 177а в 15 мл ТГФ добавляли 15.9 ммоль альдегида 256, 265-269, 219 мг (1.59 ммоль) К₂СО₃ и 36 мг (0.16 ммоль) ТЭБАХ, затем 2 мл воды. Реакционную массу перемешивали при 25°С в атмосфере аргона 12 ч. Экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Продукты выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃ - 2% MeOH).

Диметил[(2S,3R,4S,5S,6R)-2-гидрокси-2,6-диметил-5-нитро-4фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)]фосфонат (270). Выход: 24%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 193-195°С (MeOH). [а]_D²⁰ +34.1 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см-1: 3250 (ср.), 2958 (сл.), 2854 (сл.), 1544 (о.с.), 1379 (ср.), 1238 (о.с.), 1014 (о.с.), 740 (с.), 700 (с.), 545 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.20 д (3Н, ³*J*_{HH} 6.1 Гц, СНСН₃), 1.82 с (3Н, С(ОН)СН₃), 2.50 ддд (1Н, Н-3, ²*J*_{HP} 18.7 Гц, ³*J*_{HH} 12.5 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.3 Гц), 3.20 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.1 Гц), 3.56 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 10.7 Гц), 3.93 дт (1H, H-4, ³*J*_{HH} 12.1 Гц, ³*J*_{HP} 8.9 Гц), 4.00 с (1H, O<u>H</u>), 4.39 дт (1H, H-5, ³*J*_{HH} 12.3 Гц, ⁴*J*_{HP} 0.9 Гц), 4.55-4.57 м (1H, H-6), 7.16-7.31 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *δ*, м.д.: 18.0 с (CH₃), 29.4 с (C(OH)<u>CH</u>₃), 44.0 с (C-4), 48.2 д (C-3, ¹*J*_{CP} 138.0 Гц), 51.6 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.5 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 66.1 с (С-6), 94.5 д (С-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц), 96.0 с (С-2), 128.0 с (СН, Ph), 128.3 с (CH, Ph), 128.6 с (CH, Ph), 137.1 с (C, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) *δ*, м.д.: 27.3. APPI-HRMS (*m*/*z*): [M-H₂O+H]⁺ вычислено для C₁₅H₂₂NO₇P-H₂O·H⁺ 342.1101; найдено: 342.1096. PCA: 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, $\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$. V = 1817.8(3) Å³, Z = 4, F(000) = 760, $d_{\text{Bbyy}} = 1000$ 1.313 г/см³, $\mu = 1.660$ мм⁻¹, полное число откликов / уникальные отклики = 3613 / 3175 [R_{int} = 0.0186], Т = 295(2) К, *О* диапазон = 4.776-74.882°, окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)] R_1 = 0.0335, \omega R_2 = 0.0800, R$ индексы (все данные) $R_1 = 0.0402, \ \omega R_2 = 0.0835,$ параметр Флэка $\chi = 0.001(15).$ Кристаллографические данные (за исключением структурных факторов) 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*)-6-этил-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-4фенил-6-этилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)]фосфонат (271). Выход: 34%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 173-176°С (MeOH). $[\alpha]_D^{20}$ +42.4 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3267 (ср.), 2962 (сл.), 2926 (сл.), 2856 (сл.), 1550 (о.с.), 1377 (ср.), 1240 (о.с.), 1028 (о.с.), 813 (с.), 702 (с.), 520 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.95 т (3H, CH₂<u>CH₃</u> ³*J*_{HP} 7.3 Гц), 1.48-1.51 м (2H, <u>CH₂</u>Me), 1.82 с (3H, C(OH)<u>CH₃</u>), 2.50 ддд (1H, H-3 ²*J*_{HP} 18.5 Гц, ³*J*_{HH} 12.3 Гц, ⁴*J*_{HH} 1.1 Гц), 3.19 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.1 Гц), 3.56 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.1 Гц), 3.92 с (1H, O<u>H</u>), 3.93 дт (1H, H-4, ³*J*_{HH} 11.9 Гц, ³*J*_{HP} 8.9 Гц), 4.35 м (1H, H-6), 4.47 дт (1H, H-5, ³*J*_{HH} 10.9 Гц, ⁴*J*_{HP} 0.9 Гц), 7.16-7.30 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 8.9 с (CH₂<u>CH₃</u>), 24.8 с (<u>CH₂</u>Me), 29.4 с (C(OH)<u>CH₃</u>), 44.2 с (C-4), 48.3 д (C-3, ¹*J*_{CP} 138.9 Гц), 51.6 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.4 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 70.5 с (С-6), 92.7 д (С-5, ${}^{3}J_{CP}$ 14.3 Гц), 95.9 с (С-2), 128.0 с (СН, Ph), 128.4 с (СН, Ph), 128.6 с (СН, Ph), 137.2 с (С, Ph). Спектр ЯМР 31 P (СDСl₃) δ , м.д.: 27.2. APPI-HRMS (*m*/*z*): [М-H₂O+H]⁺ вычислено для C₁₆H₂₄NO₇P-H₂O·H⁺ 356.1257; найдено: 356.1258.

Диметил[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-гидрокси-2-метил-5-нитро-6-пропил-4фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)]фосфонат (272). Выход: 35%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 180-181°С (MeOH). $[\alpha]_D^{20}$ +55.6 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3275 (ср.), 2954 (сл.), 2929 (сл.), 2872 (сл.), 1546 (о.с.), 1379 (ср.), 1238 (о.с.), 1024 (о.с.), 810 (с.), 779 (с.), 702 (с.), 520 (о.с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH₂CH₃, ³*J*_{HH} 9.0 Гц), 1.29-1.57 м (4H, 2CH₂), 1.85 с (3H, C(OH)<u>CH₃</u>), 2.53 дд (1H, H-3, ²*J*_{HP} 21.0 Гц, ³*J*_{HH} 12.0 Гц), 3.24 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 12.0 Гц), 3.58 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 12.0 Гц), 3.64-3.78 м (1H, H-6), 3.89-4.00 (1H, H-4), 4.43-4.44 м (1H, H-5), 4.46 с (1H, OH), 7.19-7.32 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 13.7 с (CH₂CH₃), 17.8 с (CH₂Me), 29.5 с (C(OH)<u>CH₃</u>), 33.7 с (CH₂Et), 44.3 с (C-4), 48.3 д (C-3, ¹*J*_{CP} 138.1 Гц), 51.6 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.4 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 69.3 с (C-6), 93.2 д (C-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц), 95.9 с (C-2), 128.0 с (CH, Ph), 128.3 с (CH, Ph), 128.6 с (CH, Ph), 128.9 с (CH, Ph), 137.2 с (C, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 26.6. АРРІ-HRMS (*m*/*z*): [M-H₂O+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₆NO₇P-H₂O·H⁺ 370.1414; найдено: 370.1418.

Диметил[(2S,3R,4S,5S,6R)-2-гидрокси-6-изобутил-2-метил-5-нитро-4-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)фосфонат (273). Выход: 30%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 153-155°С (MeOH). [а]_D²⁰ +51.5 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см-1: 3280 (ср.), 2954 (сл.), 2870 (сл.), 1548 (о.с.), 1369 (ср.), 1232 (о.с.), 1033 (o.c.), 761 (c.), 698 (c.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 0.84 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 6.4 Гц), 0.88 д (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 6.8 Гц), 0.84-0.89 м (1H, CH), 1.06-1.12 м (1H, CH₂), 1.46-1.52 м (1H, CH₂), 1.80 с (3H, CH₃), 2.49 дд (1H, H-3, ²J_{HP} 18.5 Гц, ³*J*_{HH} 12.3 Гц), 3.18 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц), 3.56 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц), 3.93 дт (1Н, Н-4, ³J_{HH} 11.9 Гц, ³J_{HP} 8.9 Гц), 4.13 с (1Н, ОН), 4.41 т (1Н, Н-6, ³*J*_{HH} 9.8 Гц), 4.48 дт (1H, H-5, ³*J*_{HH} 9.8 Гц, ⁴*J*_{HP} 1.3 Гц), 7.15-7.29 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 21.2 с (CH₃), 23.6 с (CH₃), 23.9 с (CH), 29.4 с (CH₃), 40.4 с (CH₂), 44.4 с (C-4), 48.5 д (C-3, ¹J_{CP} 138.0 Гц), 51.6 д (CH₃O, ²J_{CP} 6.7 Гц), 53.5 д (CH₃O, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 67.9 с (С-6), 93.7 д (С-5, ³*J*_{CP} 14.3 Гц), 95.8 с (C-2), 128.0 c (CH, Ph), 128.3 c (CH, Ph), 128.6 c (CH, Ph), 137.2 c (C, Ph). APPI-HRMS (*m*/*z*): [M-H₂O+H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₈NO₇P-H₂O·H⁺ 384.1576; найдено: 384.1573.

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 (274). Выход: 34%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 197-199°С (MeOH). [α]_D²⁰ +66.0 (*c* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3300 (ср.), 3188 (ср.), 2954 (сл.), 2856 (сл.), 1550 (о.с.), 1375 (ср.), 1238 (о.с.), 1041 (о.с.), 761 (с.), 750 (с.), 696 (о.с.), 528 (с.), 520 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ , м.д.: 1.60 уш. с (1H, OH), 1.92 с (3H, C(OH)<u>CH₃</u>), 2.67 дд (1H, C-3, ²J_{HP} 18.7 Гц, ³J_{HH} 12.3 Гц), 3.23 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 10.9 Гц), 3.61 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 10.9 Гц), 4.12 дт (1H, H-4, ³J_{HH} 12.1 Гц, ³J_{HP} 8.6 Гц), 4.67 дт (1H, H-5, ³J_{HH} 12.5 Гц, ⁴J_{HP} 1.1 Гц), 5.46 д (1H, H-6, ³J_{HH} 9.8 Гц), 7.21-7.33 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) δ , м.д.: 29.6 с (C(OH)<u>CH₃</u>), 44.6 с (C-4), 48.2 д (C-3, ¹J_{CP} 138.0 Гц), 51.6 д (<u>C</u>H₃O, ²J_{CP} 6.7 Гц), 53.6 д (<u>C</u>H₃O, ²J_{CP} 6.7 Гц), 72.8 с (C-6), 94.5 д (C-5, ³J_{CP} 14.3 Гц), 97.0 с (C-2), 127.1 с (CH, Ph), 128.1 с (CH, Ph), 128.6 с (CH, Ph), 128.9 с (CH, Ph), 129.4 с (CH, Ph), 135.9 с (C, Ph), 136.7 с (C, Ph). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃) δ , м.д.: 26.8. АРРІ-НRMS (*m*/*z*): [M-H₂O+H]⁺ вычислено для C₂₀H₂₄NO₇P-H₂O·H⁺ 404.1257; найдено: 404.1257.

Диметил-[(2S,3R,4S,5S,6R)-6-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-2-метил-5нитро-4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-3-ил)]фосфонат (275). Выход: 34%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 183-185°С (MeOH). [а]_D²⁰ +66.4 (с 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: Выход: 34%. Бесцв. кристаллы; т. пл. 197-199°С (МеОН). [а]_D²⁰ +66.0 (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3321 (ср.), 2951 (сл.), 2916 (сл.), 2850 (сл.), 1548 (о.с.), 1373 (ср.), 1228 (о.с.), 1024 (о.с.), 900 (с.), 752 (о.с.), 698 (с.), 594 (с.), 536 (с.). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃) δ, м.д.: 1.91 с (3H, CH₃), 2.66 дд (1H, H-3, ²*J*_{HP} 18.7 Гц, ³*J*_{HH} 12.4 Гц), 3.24 д (3H, CH₃O, ³*J*_{HP} 11.2 Гц), 3.47 с (1H, OH), 3.59 д (3H, CH₃O, ³J_{HP} 11.2 Гц), 4.10 дт (1H, H-4, ³J_{HH} 11.9 Гц, ³J_{HP} 8.6 Гц), 4.60 т (1Н, Н-5, ³*J*_{HH} 11.2 Гц), 5.44 д (1Н, Н-6, ³*J*_{HH} 9.8 Гц), 7.20-7.31 м (9H, аром.). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃) *б*, м.д.: 29.6 с (CH₃), 44.6 с (С-4), 48.2 д (С-3, ¹*J*_{CP} 138.0 Гц), 51.7 д (<u>С</u>Н₃О, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 53.6 д (<u>С</u>Н₃О, ²*J*_{CP} 6.7 Гц), 72.2 с (С-6), 94.5 д (С-5, ³*J*_{CP} 15.3 Гц), 97.1 с (С-2), 128.2 с (СН, аром.), 128.4 (СН, аром.), 128.7 (СН, аром.), 129.1 (СН, аром.), 134.5 (СН, аром.), 135.3 (С, аром.), 136.6 (С, аром.). APPI-HRMS (m/z) [M-H₂O+H]⁺ вычислено для С₂₀Н₂₃СІNO₇Р-Н₂О·Н⁺ 438.0867; найдено: 438.0871.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

- наличие в донорах Михаэля функциональных групп в α-положении к карбонильной группе, способствующих образованию хелатных комплексов;

- способность акцепторов Михаэля к двойному связыванию с молекулой катализатора с образованием координационной связи с атомом металла и водородной связи с одной из аминогрупп лиганда.

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

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

энантиоселективность реакции уменьшается в ряду:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- осуществлен синтез тетрагидро-2*H*-пиран-3-илфосфонатов с пятью асимметрическими центрами путем каскадных реакций Анри/полуацетализации (2*S*,3*R*)-1-нитро-4-оксо-2-фенилпентан-3-илфосфоната. 8. Реализация примеров диастереоселективных процессов восстановительной циклизации и каскадных превращений свидетельствует о том, что обеспечение энантио- и диастереоселективности на стадии присоединения по Михаэлю является ключевым при конструировании сложных молекул с несколькими стереоцентрами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДБУ 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен кат. катализатор мольн.% мольные проценты ТГФ тетрагидрофуран ТЭБАХ хлорид бензилтриэтиламмония асас ацетилацетонато (лиганд) Ad адамантил (1-Ad или 2-Ad) **bpy** 2,2'-дипиридил (лиганд) **СНХ** циклогексан-1,2-диамин Су циклогексил **DPEN** 1,2-дифенилэтан-1,2-диамин *dr* соотношение диастереомеров **EDAC** N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид ее энантиомерный избыток **EWG** электроноакцепторная группа **FG** функциональная группа **HOBT** 1-гидроксибензотриазол APPI-HRMS масс-спектр высокого разрешения (фотоионизация при атмосферном давлении) **NMM** N-метилморфолин **phen** 1,10-фенантролин (лиганд)

tmen тетраметилэтилендиамин (лиганд)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brunner, H. Enantioselective Michael additions with optically active $Co^{II}/diamine \text{ catalysts / H. Brunner, B. Hammer // Angew. Chem. Int. Ed. – 1984. – Vol. 23, No 4. – P. 312–313.$

2. 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. – Vol. 121, № 43. – P. 10215–10216.

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. – Vol. 126, № 36. – P. 11148–11149.

4. 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. – Vol. 22, № 6. – P. 895–945.
5. da Gama Oliveira, V. Organocatalysis: A brief overview on its evolution and applications / V. da Gama Oliveira, M. F. do Carmo Cardoso, L. da Silva Magalhães Forezi // Catalysts. – 2018. – Vol. 8, № 12. – P. 605–633.

6. Zhang, Y. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions /
Y. Zhang, W. Wang // Catal. Sci. Technol. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 42–53.

7. Heravi, M. M. Recent development in the asymmetric Michael addition for carbon-carbon bond formation / M. M. Heravi, P. Hajiabbasi, H. Hamidi // Curr. Org. Chem. -2014. - Vol. 18, No 4. - P. 489-511.

8. Kucherenko, A. S. C_2 -Symmetric chiral squaramide, recyclable organocatalyst for asymmetric Michael reactions / A. S. Kucherenko, A. A. Kostenko, A. N. Komogortsev, B. V. Lichitsky, M. Yu. Fedotov, S. G. Zlotin // J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 84, No 7. – P. 4304–4311.

9. Kostenko, A. A. Recyclable C_2 -symmetric tertiary amine-squaramide organocatalysts: Design and application to asymmetric synthesis of γ -nitrocarbonyl compounds / A. A. Kostenko, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // Tetrahedron. – 2018. – Vol. 74, No 36. – P. 4769–4776.

10. Pellissier, H. Recent developments in enantioselective organocatalytic Michael reactions in aqueous media / H. Pellissier // Curr. Org. Chem. – 2018. – Vol. 21, N_{2} 4. – P. 323–344.

11. Tukhvatshin, R. S. Tertiary amine-derived ionic liquid-supported squaramide as a recyclable organocatalyst for noncovalent "on water" catalysis / R. S. Tu-

khvatshin, A. S. Kucherenko, Y. V. Nelyubina, S. G. Zlotin // ACS Catal. – 2017. – Vol. 7, № 4. – P. 2981–2989.

12. Kucherenko, A. S. Green asymmetric synthesis of warfarin and coumachlor in pure water catalyzed by quinoline-derived 1,2-diamines / A. S. Kucherenko, A. A. Kostenko, G. M. Zhdankina, O. Yu. Kuznetsova, S. G. Zlotin // Green Chem. – 2018. – Vol. 20, N_{2} 3. – P. 754–759.

13. Hughes, D. L. Asymmetric organocatalysis in drug development - highlights of recent patent literature / D. L. Hughes // Org. Proc. Res. Dev. – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 574–584.

14. Hui, C. Metal catalyzed asymmetric Michael addition in natural product synthesis / C. Hui, F. Pu, J. Xu // Chem. Eur. J. – 2017. – Vol. 23, № 17. – P. 4023–4036.

15. Braun, M. Modern enolate chemistry: From preparation to Application in Asymmetric Synthesis / M. Braun – Weinheim: John Wiley & Sons, 2016. – 456 p. 16. Engelbrecht, J. Darstellung und eigenschaften von acetonyl-, phenacyl- und acetomethoxy-mangancarbonyl verbindungen. Die kristallstruktur von acetonyltetracarbonyltriphenylphosphinmangan / J. Engelbrecht, T. Greiser, E. Weiss // J. Organomet. Chem. – 1981. – Vol. 204, № 1. P. 79–92.

17. Burkhardt, E. R. Tungsten and molybdenum 2-oxaallyl [.eta.1-(C)-enolate] complexes: functional group transformations, photochemical aldol reactions, and alkyne/carbon monoxide migratory insertion reactions / E. R. Burkhardt, J. J. Doney, R. G. Bergman, C. H. Heathcock // J. Am. Chem. Soc. – 1987. – Vol. 109, N_{2} 7. – P. 2022–2039.

18. Kündig, E. P. New chromium enolates / E. P. Kündig, G. Bernardinelli, M. Kondratenko, F. Robvieux, P. Romanens // Helv. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 86. - № 12, 4169–4184.

19. MacConnachie, C. A. Reactions of the 17-electron complex {.eta.5- $C_5H_5Cr(CO)_3$ } with alkyl halides / C. A. MacConnachie, J. M. Nelson, M. C. Baird // Organometallics. – 1992. – Vol. 11, No 7. – P. 2521–2528.

20. Allan, J. F. Dimethylaluminium enolates and alkoxides derived from trimethylaluminium and aromatic ketones: a synthetic, structural and theoretical investigation / J. F. Allan, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, K. W. Henderson, A. E. McKeown, P. H. Moran, I. M. Rakov // J. Organomet. Chem. – 2000. – Vol. 602, № 1. – P. 15–23.

21. van der Steen, F. H. Synthesis and molecular structures of novel .alpha.-amino organoaluminum ester enolates. Key intermediates in the selective formation of trans-3-amino-2-azetidinones / F. H. van der Steen, G. P. M. van Mier, A. L. Spek,

J. Kroon, G. van Koten // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – Vol. 113, № 15. – P. 5742– 5750.

22. Culkin, D. A. Carbon-carbon bond-forming reductive elimination from arylpalladium complexes containing functionalized alkyl groups. Influence of ligand steric and electronic properties on structure, stability, and reactivity / D.A. Culkin, J. F. Hartwig // Organometallics. – 2004. – Vol. 23, № 14. – P. 3398–3416.

23. Culkin, D. A. C–C Bond-forming reductive elimination of ketones, esters, and amides from isolated arylpalladium(II) enolates / D. A. Culkin, J. F. Hartwig // J. Am. Chem. Soc. -2001. - Vol. 123, No 24. - P. 5816-5817.

24. Veya, P. Terminal and bridging bonding modes of the acetophenone enolate to palladium(II): the structural evidence and the insertion of isocyanides / P. Veya, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli // Organometallics. – 1993. – Vol. 12, № 12. – P. 4899–4907.

25. Tian, G. / Synthesis and crystal structure of a dinuclear palladium complex containing C,O-bridging ester - enolato moieties / G. Tian, P. D. Boyle, B. M. Novak // Organometallics. -2002. - Vol. 21, N 7. - P. 1462–1465.

26. Slough, G.A. Direct synthesis and reactivity of unsupported (η^3 -oxaallyl)rhodium(I) complexes / G. A. Slough, R. Hayashi, J. R. Ashbaugh, S. L. Shamblin, A. M. Aukamp // Organometallics. – 1994. – Vol. 13, No 3. – P. 890–898.

27. Achar, S. Organoplatinum(IV) polymers and model complexes by oxidative addition of bromoacetate esters / S. Achar, J. D. Scott, J. J. Vittal, R. J. Puddephatt // Organometallics. -1993. - Vol. 12, No 11. - P. 4592–4598.

28. Milstein, D. Oxidative addition of unactivated epoxides to iridium(I) complexes. Formation of stable *cis*-hydridoformylmethyl and acylmethyl complexes / D. Milstein, J. C. Calabrese // J. Am. Chem. Soc. – 1982. – Vol. 104, № 13. – P. 3773–3774.

29. Cámpora, J. Synthesis and aldol reactivity of O- and C-enolate complexes of nickel / J. Cámpora, C. M. Maya, P. Palma, E. Carmona, E. Gutiérrez-Puebla, C. Ruiz // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – Vol. 125, № 6. – P. 1482–1483.

30. Agostinho, M. Synthesis and characterization of Co and Ni complexes stabilized by keto and acetamide-derived P,O-type phosphine ligands / M. Agostinho, V. Rosa, T. Avilres, R. Welter, P. Braunstein // Dalton Trans. – 2009. – № 5. – P. 814–822.

31. Mehrotra, R. C. Metal β -diketonates and allied derivatives / R. C. Mehrotra, R. Bohra, D. P. Gaur. – London: Academic Press, 1978. – 382 p.

32. Mehrotra, R. C. Chemistry of metal β -diketonates / R. C. Mehrotra // Pure Appl. Chem. – 1988. – Vol. 60, No 8. – P. 1349–1356.

33. Ummathur, M. B. Unsaturated β -ketoesters and their Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes / M. B. Ummathur, K. Krishnankutty, S. Balagopal // J. Serb. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 74, No 3. – P. 259–267.

34. Delgado, F. S. Novel malonate-containing coordination compounds with ligands having N- and NO-Donors: synthesis, structures, and magnetic properties / F. S. Delgado, C. A. Jimenez, P. Lorenzo-Luis, J. Pasan, O. Fabelo, L. Canadillas-Delgado, F. Lloret, M. Julve, C. Ruiz-Perez // Cryst. Growth Des. – 2012. – Vol. 12, $N \ge 2. - P. 599-614$.

35. Moore, T. S. The relative stability of copper derivatives of β -diketocompounds / T. S. Moore, M. W. Young // J. Chem. Soc. – 1932. – P. 2694–2709. 36. Basato, M. Role of the nature of the metal centre in the catalysed addition of β -

dicarbonyls to electrophilically activated nitriles / M. Basato, B. Corain // J. Chem. Soc. Dalton Trans. – 1988. – N_{2} 5. – P. 1213–1216.

37. Collman, J. P. Reaktionen der metall-acetylacetonate / J. P. Collman, G. Koch // Angew. Chem. – 1965. – Vol. 77, № 4. – P. 154–161.

38. Uehara, K. Bis(acetylacetonato)metal(II)-catalyzed addition of acceptor molecules to acetylacetone / K. Uehara, Y. Ohashi, M. Tanaka // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1976. – Vol. 49, № 5, P. 1447–1448.

39. Eckberg, R. P. Reactions of bis(2,4-pentanedionato)nickel(II) with isocyanates and other electrophiles. Electrophilic addition to 2,4-pentanedione catalyzed by bis(2,4-pentanedionato)nickel(II) / R. P. Eckberg, J. H. Nelson, J. W. Kenney, P. N. Howells, R. A. Henry // Inorg. Chem. – 1977. – Vol. 16, No 12. – P. 3128–3132. 40. Gonzalez, A. Metal complexes in organic synthesis: Preparation of α -(1adamantyl)- β -dicarbonyl compounds and 4-(1-adamantyl)-3,5-disubstituted pyrazoles and isoxazoles / A. Gonzalez, J. Marquet, M. Moreno-Manas // Tetrahedron. – 1986. – Vol. 42, No 15. – P. 4253–4257.

41. Pandolfo, L. Synthesis of a pyrone derivative from carbon suboxide and acetylacetone catalyzed by acetylacetonate-metal complexes / L. Pandolfo, G. Paiaro // J. Mol. Catalysis. – 1984. – Vol. 27, N_{2} 3. – P. 343–348.

42. Nelson, J. H. / Nickel-catalyzed Michael additions of beta-dicarbonyls / J. H. Nelson, P. N. Howells, G. C. DeLullo, G. L. Landen, R. A. Henry // J. Org. Chem. – 1980. – Vol. 45, № 7. – P. 1246–1249.

43. Tang, S. 2-Azaallyl anions, 2-azaallyl cations, 2-azaallyl radicals, and azomethine ylides / S. Tang, X. Zhang, J. Sun, D. Niu, J. J. Chruma // Chem. Rev. -2018. - Vol. 118, No 20. - P. 10393-10457.
44. Whitesell, J. K. C_2 Symmetry and asymmetric induction / J. K. Whitesell // Chem. Rev. – 1989. – Vol. 89, No 7. – P. 1581–1590.

45. Мишустин, А. И. Теоретическая оценка констант устойчивости комплексов металлов с алифатическими и гетероциклическими аминами в водных растворах / А. И. Мишустин // Журнал неорг. химии. – 2008. – Т. 53, Вып. 9. – С. 1475–1482.

46. Chiral amines. Synthesis, methods, developments and applications / Ed. by T. C. Nugent. – Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 2010. – 494 p.

47. Chiral diazaligands for asymmetric synthesis // Top. Organomet. Chem. – 2005. – Vol. 15. / Ed. by M. Lemaire, P. Mangeney. – Berlin, Heidelberg : Springer Verlag, 2005. – 301 p.

48. Lucet, D. The Chemistry of vicinal diamines / D. Lucet D., T. Le Gall, C. Mioskowski // Angew. Chem., Int. Ed. – 1998. – Vol. 37, № 19. – P. 2580–2627.

49. Saibabu Kotti, S.R.S. Vicinal diamino functionalities as privileged structural elements in biologically active compounds and exploitation of their synthetic chemistry / S.R.S. Saibabu Kotti, C. Timmons, G. Li // Chem. Biol. Drug Des. – 2006. – Vol. 67, No 2. – P. 101–114.

50. Bennani, Y.L. *trans*-1,2-Diaminocyclohexane derivatives as chiral reagents, scaffolds, and ligands for catalysis: Applications in asymmetric synthesis and molecular recognition / Y.L. Bennani, S. Hanessian // Chem. Rev. – 1997. – Vol. 97, N_{2} 8. – P. 3161–3196.

51. Pikul, S. (1R,2R)-(+)- and (1S,2S)-(-)-1,2-Diphenyl-1,2-ethylenediamine / S. Pikul, E. J. Corey // Org. Synth. – 1993. – Vol. 71. – P. 22.

52. Larrow, J. F. A Practical method for the large-scale preparation of [N,N'-bis(3,5-di-tertbutylsalicylidene)-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. – Vol. 59, No 7. – P. 1939–1942.

53. Asymmetric catalysis on industrial scale: challenges, approaches and solutions / Ed. by H. U. Blaser, E. Schmidt. – Weinheim : Wiley-VCH Verlag GMbh & Co, 2004. - P. 166-168, 203–205.

54. Noyori, R. Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel Lecture) / R. Noyori // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – Vol. 41, № 12. – P. 2008–2022.

55. Rafii, E. Highly selective *R*,*S*-coordination of non racemic (1R,2R)-(1,2-dialkyl)-1,2-diamine cyclohexane derivatives to palladium dichloride / E. Rafii, B. Dassonneville, A. Heumann // Chem. Commun. – 2007. – No 6. – P. 583–585.

56. Nguyen, Q. T. Syntheses and X-ray structures of Cu(II) and Zn(II) complexes of N,N-dibenzyl-(R,R)-1,2-diaminocyclohexane and application to nitroaldol reaction / Q. T. Nguyen, J. H. Jeong // Polyhedron. – 2008. – Vol. 27, No 15. – P. 3227–3230.

57. Jones, M. D. Cu(II) homogeneous and heterogeneous catalysts for the asymmetric Henry reaction / M. D. Jones, C. J. Cooper, M. F. Mahon, P. R. Raithby, D. Apperley, J. Wolowska, D. Collison // J. Mol. Catalysis A: Chemical. – 2010. – Vol. 325, No 1–2. – P. 8–14.

58. Bandini, M. Highly enantioselective nitroaldol reaction catalyzed by new chiral copper complexes / M. Bandini, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, C. Ventrici // Chem. Commun. $-2007. - N_{2} 6. - P. 616-618.$

59. Fossey, J. S. A C_2 -symmetric nickel diamine complex as an asymmetric catalyst for enecarbamate additions to butane-2,3-dione / J.S. Fossey, R. Matsubara, P. Vital, S. Kobayashi // Org. Biomol. Chem. – 2005. – Vol. 3, No 16. – P. 2910–2913.

60. Cho, J. Copper complexes bearing methylthiophenyl and methylfuranyl derivatives of (R,R)-1,2-diaminocyclohexane: X-ray structures and catalytic exploitation in Henry reaction / J. Cho, G. H. Lee, S. Nayab, J. H. Jeong // Polyhedron. – 2015. – Vol. 99. – P. 198–203.

61. Song, S. E. Synthesis and characterisation of Cu(II) complexes bearing N,N'-di(methoxybenzyl)-(R,R)-1,2-diaminocyclohexane as catalysts for the asymmetric nitroaldol reaction / S. E. Song, Q. T.Nguyen, J. J. Yu, H.-I. Lee, J. H. Jeong // Polyhedron. – 2014. – Vol. 67. – P. 264–269.

62. Hoshino, N. Studies of mixed chelates. XI. Syntheses and comparative study of a new series of mixed nickel(II) chelates with halide and hseudohalide ligands / N. Hoshino, Y. Fukuda, K. Sone // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1981. – Vol. 54, No 2. – P. 420–427.

63. Fukuda, Y. Studies of mixed chelates. XIII. Formation and electronic spectra of 5-coordinated mixed copper(II) chelates containing N-alkylated ethylenediamine, acetylacetone, and halide anions / Y. Fukuda, H. Kimura, K. Sone // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1982. – Vol. 55, № 12. – P. 3738–3741.

64. Onawumi, O. O. E. Synthesis, structure and spectral studies on mixed ligand copper(II) complexes of diimines and acetylacetonate / O. O. E. Onawumi, O. O. P. Faboya, O. A. Odunola, T. K. Prasad, M. V. Rajasekharan // Polyhedron. – 2008. – Vol. 27, № 1. – P. 113–117.

65. Su, C.-C. Electronic and bonding properties of acetylacetonato copper(II) complexes.Molecularstructureof[Cu(acetylacetonato)(1,10-

phenantroline)(ClO₄)(0.5CH₃CN)] / C.-C. Su, S.-P. Wu, C.-Y. Wu, T. Y. Chang // Polyhedron. – 1995. – Vol. 14, № 2. – P. 267–275.

66. Mote, N. R. Hydrogen-bonding-assisted supramolecular metal catalysis / N. R. Mote, S. H. Chikkali // Chem. Asian J. – 2018. – Vol. 13, № 23. – P. 3623–3646.

67. Natale, D. The combination of transition metal ions and hydrogen-bonding interactions / D. Natale, J.C. Mareque-Rivas // Chem. Commun. – 2008, N_{2} 4. – P. 425–437.

68. 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. – Vol. 1, No 1. – P. 50–56.

69. 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. – Vol. 55, No 13. – P. 4356–4360.

70. Ghosh, S. K. Werner-Komplexe mit ω -dimethylaminoalkylsubstitutierten Ethylenediamin-liganden: Bifunktionale Wasserstoffbrückenbindungsdonor-Katalysatoren für hochgradig enantioselektive Michael Additionen / S. K. Ghosh, C. Ganzmann, N. Bhuvanesh, J. A. Gladysz // Angew. Chem. – 2016. – Vol. 128, $N \ge 13. - P.4429-4433.$

71. Ehnbom, A. Octahedral Werner complexes with substituted ethylenediamine ligands: a stereochemical primer for a historic series of compounds now emerging as a modern family of catalysts / A. Ehnbom, S. K. Ghosh, K. G. Lewis, J. A. Gladysz // Chem. Soc. Rev. – 2016. – Vol. 45, № 24. – P. 6799–6811.

72. Ghosh, S.K. Syntheses of families of enantiopure and diastereopure cobalt catalysts derived from trications of the formula $[Co(NH_2CHArCHArNH_2)_3]^{3+}$ / S. K. Ghosh, K. G. Lewis, A. Kumar, J. A. Gladysz // Inorg. Chem. – 2017. – Vol. 56, No 4. – P. 2304–2320.

73. Ghosh, S. K. Hydrogen bonding motifs in structurally characterized salts of the tris(ethylenediamine) cobalt trication, $[Co(en)_3]^{3+}$; an interpretive review, including implications for catalysis / S. K. Ghosh, A. Ehnbom, K. G. Lewis, J. A. Gladysz // Coord. Chem. Rev. – 2017. – Vol. 350. – P. 30–48.

74. Joshi, H. Enantioselective additions of stabilized carbanions to imines generated from α -amido sulfones by using lipophilic salts of chiral tris(1,2-diphenylethylenediamine) cobalt(III) trications as hydrogen bond donor catalysts / H. Joshi, S. K. Ghosh, J. A. Gladysz // Synthesis. – 2017. – No 17. – P. 3905–3915.

75. Luu, Q. H. The robust, readily available cobalt(III) trication $[Co(NH_2CHPhCHPhNH_2)_3]^{3+}$ is a progenitor of broadly applicable chirality and prochirality sensing agents / Q. H. Luu, K. G. Lewis, A. Banerjee, N. Bhuvanesh, J. A. Gladysz // Chem. Sci. – 2018. – Vol. 9, No 22. – P. 5087–5099.

76. 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. - Vol. 2007, Norman 7. - P. 913-925.

77. Desimoni, G. C_2 -Symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis / G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen // Chem. Rev. – 2006. – Vol. 106, No 9. – P. 3561–3651.

78. McManus, H. A. Recent developments in the application of oxazolinecontaining ligands in asymmetric catalysis / H. A. McManus, P. J. Guiry // Chem. Rev. -2004. - Vol. 104, No 9. - P. 4151-4202.

79. Ghosh, A. K. C_2 -Symmetric chiral bis(oxazoline)-metal complexes in catalytic asymmetric synthesis / A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello // Tetrahedron: Asym. - 1998. - Vol. 9, No 1. - P. 1-45.

80. Johnson, J. S. Chiral bis(oxazoline) copper(II) complexes: versatile catalysts for enantioselective cycloaddition, aldol, Michael, and carbonyl ene reactions / J. S. Johnson, D. A. Evans // Acc. Chem. Res. -2000. - Vol. 33, No 6. -P. 325-335.

81. Rovis, T. Structural and mechanistic investigations in asymmetric copper(I) and copper(II) catalyzed reactions / T. Rovis, D. A. Evans // Prog. Inorg. Chem. – 2001. – Vol. 50. – P. 1–150.

82. Ma, S. Synthesis and structural characterization of infinite single-stranded coordination polymers of optically active bis(oxazoline) ligands with silver trifluoromethanesulfonate / S. Ma, S. Wu // New J. Chem. – 2001. – Vol. 25, № 10. – P. 1337–1341.

83. Evans, D. A. Bis(oxazolines) as ligands for self-assembling chiral coordination polymers-structure of a copper(I) catalyst for the enantioselective cyclopropanation of olefins / D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott // Angew. Chem. Int. Ed. – 1992. – Vol. 31, N_{2} 4. – P. 430–432.

84. Brunner, H. Asymmetrischekatalysen: XXXII. Enantioselektivephenylierung von *cis*-cyclohexan-1,2-diol und *meso*-butan-2,3-diol / H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer // J. Organomet. Chem. – 1986. – Vol. 316, № 1–2. – P. C1–C3.

85. Brunner, H. Asymmetrische Katalysen, 45. Enantioselektive Hydrosilylierung von Ketonenmit [Rh(COD)Cl]₂/Pyridinyloxazolin-Katalysatoren / H. Brunner, U. Obermann // Chem. Ber. – 1989. – Vol. 122, № 3. – P. 499–507.

86. Desimoni, G. Pyridine-2,6-bis(oxazolines), helpful ligands for asymmetric catalysts / G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103, № 8. – P. 3119–3154.

87. Zhou, J. The development and application of chiral trisoxazolines in asymmetric catalysis and molecular recognition / J. Zhou, Y. Tang // Chem. Soc. Rev. -2005. - Vol. 34, No 8. - P. 664-676.

88. Kawasaki, K. Enantioselective allylic oxidation using biomimetic tris(oxazolines)-copper(II) complex / K. Kawasaki, S. Tsumura, T. Katsuki // Synlett. – 1995. – № 12. – P. 1245–1246.

89. Foltz, C. Using a tripod as a chiral chelating ligand: chemical exchange between equivalent molecular structures in palladium catalysis with 1,1,1-tris(oxazolinyl)ethane ("trisox") / C. Foltz, M. Enders, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade // Chem. Eur. J. – 2007. – Vol. 13, No 21. – P. 5994–6008.

90. 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. – Vol. 346, No 7. – P. 737–741.

91. 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. – Vol. 126, № 37.
– P. 11426–11427.

92. 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. – Vol. 44, N_{2} 13. – P. 4630–4636.

93. Seitz, M. Helical chirality in pentacoordinate zinc complexes - selective access to both pseudoenantiomers with one ligand configuration / M. Seitz, S. Stempfhuber, M. Zabel, M. Schutz, O. Reiser // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – Vol. 44, No. 2. – P. 242–245.

94. End, N. Synthesis of chiral bis(dihydrooxazolylphenyl)oxalamides, a new class of tetradentate ligands for asymmetric catalysis / N. End, L. Macko, M. Zehnder, A. Pfaltz // Chem. Eur. J. – 1998. – Vol. 4, № 5. – P. 818–824.

95. Chelucci, G. New chiral C₂-symmetric bis(oxazolinylpyridinyl)dioxolane ligands for asymmetric catalysis: palladium catalysed allylic substitution / G. Chelucci // Tetrahedron: Asym. – 1997. – Vol. 8, N_{2} 16 – P. 2667–2670. 96. Bolm, C. Synthesis of novel 1,1'-bis(oxazolinyl)metallocenes and their application in the asymmetric phenyl transfer from organozincs to aldehydes / C. Bolm, N. Hermanns, M. Kesselgruber, J. P. Hildebrand // J. Organomet. Chem. – 2001. – Vol. 624, No 1–2. – P. 157–161.

97. Gomez, M. New chiral tetradentate oxazolinylphosphine ligands for nickel and palladium. Coordination behavior and catalytic activity in allylic alkylations / M. Gomez, S. Jansat, G. Muller, D. Panyella, P.W.N.M. Van Leeuwen, P.C.J. Kamer, K. Goubitz, J. Fraanje // Organometallics. – 1999. – Vol. 18, № 24. – P. 4970–4981.

98. Imai, Y. Novel C_2 -symmetric chiral oxazolinyl biaryl ligands bearing a hydroxyl group / Y. Imai, S. Matsuo, W. Zhang, Y. Nakatsuji, I. Ikeda // Synlett. – 2000. – Vol. 2000, No 2. – P. 239–241.

99. Lee, S.-g. A new C₂-symmetric chiral bisphosphine ligand containing a bioxazole backbone: highly enantioselective hydrosilylation of ketones / S.-g. Lee, C. W. Lim, C. E. Song, I. O. Kim // Tetrahedron: Asym. – 1997. – Vol. 8, № 24. – P. 4027–4031.

100. Pastor, I.M. Novel highly modular C_2 -symmetric oxazoline ligands - application in titanium-catalyzed diethylzinc additions to aldehydes / I.M. Pastor, H. Adolfsson // Tetrahedron Lett. - 2002. - Vol. 43, No 9. - P. 1743-1746.

101. Schinnerl, M. New bis(oxazoline) ligands with secondary binding sites for the asymmetric cyclopropanation of furans / M. Schinnerl, C. Bohm, M. Seitz, O. Reiser // Tetrahedron: Asym. -2003. - Vol. 14, No 7. - P. 765–771.

102. Rasappan, R. Metal-bis(oxazoline) complexes: from coordination chemistry to asymmetric catalysis / R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser // Coord. Chem. Rev. – 2008. – Vol. 252, № 5–7. – P. 702–714.

103. Thorhauge, J. On the intermediates in chiral bis(oxazoline)copper(II) catalyzed enantioselective reactions - experimental and theoretical investigations / J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen // Chem. Eur. J. -2002. - Vol. 8, No 8. - P. 1888-1898.

104. Evans, D. A. Ni(II) bis(oxazoline)-catalyzed enantioselective *syn* aldol reactions of *N*-propionylthiazolidinethiones in the presence of silyl triflates / D. A. Evans, C. W. Downey, J. L. Hubbs // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – Vol. 125, No 29. – P. 8706–8707.

105. Bart, S. C. Synthesis, reactivity, and solid state structures of four-coordinate iron(II) and manganese(II) alkyl complexes / S. C. Bart, E. J. Hawrelak, A. K. Schmisseur, E. Lobkovsky, P. J. Chirik // Organometallics. – 2004. – Vol. 23, № 2. – P. 237–246.

106. Yao, S. Zinc(II)-catalysed asymmetric hetero-Diels–Alder reactions of conjugated dienes with glyoxylate / S. Yao, M. Johannsen, K. A. Jørgensen // J. Chem. Soc., Perkin Trans. $1. - 1997. - N_{2} 16. - P. 2345-2350.$

107. Sibi, M. P. Enantioselective Diels–Alder reactions of 3-(acyloxy)acrylates / M. P. Sibi, H. Matsunaga // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45, № 30. – P. 5925–5929.

108. Sibi, M. P. Chiral Lewis acid catalysis in radical reactions: enantioselective conjugate radical additions / M. P. Sibi, J. Ji, J. H. Wu, S. Gurtler, N. A. Porter // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – Vol. 118, N_{2} 38. – P. 9200–9201.

109. Juhl, K. Catalytic asymmetric direct Mannich reactions of carbonyl compounds with α -imino esters / K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – Vol. 40, No 16. – P. 2995–2997.

110. Bernardi, L. An easy approach to optically active α -amino phosphonic acid derivatives by chiral Zn(II)-catalyzed enantioselective amination of phosphonates / L. Bernardi, W. Zhuang, K. A. Jørgensen // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, No 16. – P. 5772–5773.

111. Liu, X. Chiral N,N'-dioxide ligands: synthesis, coordination chemistry and asymmetric catalysis / X. Liu, L. Lin, X. Feng // Org. Chem. Front. -2014. - Vol. 1, No 3. - P. 298–302.

112. Li, W. A catalytic asymmetric ring-expansion reaction of isatins and α -alkyl- α -diazoesters: highly efficient synthesis of functionalized 2-quinolone derivatives / W. Li, X. H. Liu, X. Y. Hao, Y. F. Cai, L. L. Lin, X. M. Feng // Angew. Chem., Int. Ed. – 2012. – Vol. 51, No 34. – P. 8644–8647.

113. Zheng, K. Highly enantioselective aza-ene-type reaction catalyzed by chiral N,N'-dioxide-nickel(II) complex / K. Zheng, X. H. Liu, J. N. Zhao, Y. Yang, L. L. Lin, X. M. Feng // Chem. Commun. – 2010. – Vol. 46, № 21. – P. 3771–3773.

114. Liu, Y. L. Enantioselective Friedel–Crafts alkylation of indoles with alkylidene malonates catalyzed by N,N'-dioxide-scandium(III) complexes: asymmetric synthesis of β -carbolines / Y. L. Liu, D. J. Shang, X. Zhou, X. H. Liu, X. M. Feng // Chem. Eur. J. – 2009. – Vol. 15, No 9. – P. 2055–2058.

115. Zheng, K. Catalytic asymmetric addition of alkyl enol ethers to 1,2-dicarbonyl compounds: highly enantioselective synthesis of substituted 3-alkyl-3-hydroxyoxindoles / K. Zheng, C. K. Yin, X. H. Liu, L. L. Lin, X. M. Feng // Angew. Chem., Int. Ed. -2011. - Vol. 50, $N_{\rm P} 11. - P. 2573-2577$.

116. Chen, Y. Modified BINOL ligands in asymmetric catalysis / Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103, № 8. – P. 3155–3211.

117. Shibasaki, M. Design and application of linked-BINOL chiral ligands in bifunctional asymmetric catalysis / M. Shibasaki, S. Matsunaga // Chem. Soc. Rev. – 2006. - Vol. 35, No 3. - P. 269-279.

118. Matsunaga, S. Linked-BINOL: An approach towards practical asymmetric multifunctional catalysis / S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki // Adv. Synth. Catal. -2002. - Vol. 344, No 1. - P. 3–15.

119. Walsh, P. J. Fundamentals of asymmetric catalysis / P. J. Walsh, M. C. Kozlowski. – Sausalito : University Science Books, 2009. – 688 p.

120. Baleizao, C. Chiral salen complexes: an overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts / C. Baleizao, H. Garcia // Chem. Rev. - 2006. - Vol. 106, No 9. - P. 3987–4043.

121. Che, C.-M. Metal complexes of chiral binaphthyl Schiff-base ligands and their application in stereoselective organic transformations / C.-M. Che, J.-S. Huang // Coord. Chem. Rev. -2003. - Vol. 242, No 1–2. - P. 97–113.

122. Achard, T. R. J. Chiral salen ligands designed to form polymetallic complexes / T. R. J. Achard, W. Clegg, R. W. Harrington, M. North // Tetrahedron. -2012. - Vol. 68, No 1. - P. 133–144.

123. DiMauro, E.F. Late-transition-metal complexes of BINOL-derived salens: synthesis, structure, and reactivity / E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski // Organome-tallics. – 2002. – Vol. 21, № 7. – P. 1454–1461.

124. 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. – Vol. 15, N_{2} 1. – P. 532–544.

125. Simpson, A. J. Enantioselective nickel-catalyzed Michael additions of 2-acetylazaarenes to nitroalkenes / A. J. Simpson, H. W. Lam // Org. Lett. -2013. - Vol. 15, No 11. - P. 2586–2589.

126. Hou, X.-H. 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.-H. Hou, H.-L. Ma, Zh.-H. Zhang, L. Xie, Zh.-H. Qin, B. Fu // Chem. Commun. – 2016. – Vol. 52, No 7. – P. 1470–1473.

127. Hao, X.-Q. Cobalt(II)/(imidazoline-oxazoline)-catalyzed enantioselective Michael addition of 2-acetyl 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. – Vol. 4, No 2. – P. 308–312.

128. Wang, C. Asymmetric Michael addition of 2-acetyl azaarenes to β -CF₃- β -(3-indolyl)nitroalkenes catalyzed by a cobalt(II)/(imidazoline-oxazoline) complex / C. Wang, N. Li, W.-J. Zhu, J.-F. Gong, M.-P. Song // J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 84, No 1. – P. 191–203.

129. Trost, B. M. A Heterodinuclear asymmetric catalyst for conjugate additions of α -hydroxyketones to β -substituted nitroalkenes / Trost B. M., Hisaindee S. // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8, No 26. – P. 6003–6005.

130. Fallan, C. Enantioselective nickel-catalyzed Michael additions of azaarylacetates and acetamides to nitroalkenes / C. Fallan, H. W. Lam // Chem. Eur. J. – 2012. – Vol. 18, № 36. – P. 11214–11218.

131. 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. – Vol. 124, № 44. – P. 13097–13105.

132. Nichols, P. J. Preparation of pyrrolidine-based PDE 4 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. – Vol. 8, No 7. – P. 1495–1498.

133. 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. Int. Ed. – 2009. – Vol. 48, N_{2} 48. – P. 9117–9120.

134. 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. - Vol. 14, No 18. - P. 5397–5400.

135. 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. – Vol. 15, N_{2} 1. – P. 532–544.

136. Mukherjee, T. 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. A. Gladysz J.A. // Organometallics. – 2014. – Vol. 33, № 23. – P. 6723–6737. 137. 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. – Vol. 127, No 28. – P. 9958–9959.

138. 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. – Vol. 129, N_{2} 37. – P. 11583–11592.

139. 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. – Vol. 11, N_{2} 20. – P. 4536–4539.

140. 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. – Vol. 2011, № 28. – P. 5441–5446.

141. Bissessar, D. Robust and recyclable self-supported chiral nickel catalyst for the enantioselective Michael addition / D. Bissessar, T. Achard, S. Bellemin-Laponnaz // Adv. Synth. Catal. – 2016. – Vol. 358, № 12. – P. 1982–1988.

142. 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. – Vol. 36, No 8. – P. 1947–1948.

143. 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. – Vol. 53, № 27. – P. 3437–3439.

144. 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. – Vol. 51, № 30. – P. 3972–3974.

145. Mitsunuma, H. Dinuclear Ni₂-Schiff base complex-catalyzed asymmetric 1,4addition of β -keto esters to nitroethylene toward $\gamma^{2,2}$ -amino acid synthesis / H. Mitsunuma, S. Matsunaga // Chem. Commun. – 2011. – Vol. 47, No 1. – P. 469– 471.

146. Nakamura, A. Asymmetric conjugate addition of α -keto esters to nitroolefins catalyzed by chiral Cu^{II} hydroxo complexes / A. Nakamura, S. Lectard, R. Shimi-

zu, Y. Hamashima, M. Sodeoka // Tetrahedron: Asym. – 2010. – Vol. 21, № 13– 14. – P. 1682–1687.

147. Nakamura, A. Diastereo- and enantioselective conjugate addition of α -ketoesters to nitroalkenes catalyzed by a chiral Ni(OAc)₂ complex under mild conditions / A. Nakamura, S. Lectard, D. Hashizume, Y. Hamashima, M. Sodeoka // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132, No 12. – P. 4036–4037.

148. Li, W. New approach to the preparation of bicyclo octane derivatives *via* the enantioselective cascade reaction catalyzed by chiral diamine-Ni(OAc)₂ complex / W. Li, X. Liu, Z. Mao, Q. Chen, R. Wang // Org. Biomol. Chem. – 2012. – Vol. 10, No 24. – P. 4767–4773.

149. Xu, Y. *syn*-Selective catalytic asymmetric 1,4-addition of α -ketoanilides to nitroalkenes under dinuclear nickel catalysis / Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, No 14. – P. 3246–3249.

150. Li, Q. Diastereo- and enantioselective synthesis of α ,γ-diaminobutyric acid derivatives via Cu-catalyzed asymmetric Michael reaction / Q. Li, C.-H. Ding, X.-L. Hou, L.-X. Dai // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, № 5. – P. 1080–1083.

151. Kim, H.Y. Stereodivergency in catalytic asymmetric conjugate addition reactions of glycine (ket)Imines / H. Y. Kim, J. Y. Li, S. Kim, K. Oh // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – Vol. 133, № 51. – P. 20750–20753.

152. Imae, K. Silver ThioClickFerrophos-catalyzed enantioselective conjugate addition and cycloaddition of glycine imino ester with nitroalkenes / K. Imae, T. Konno, K. Ogata, S.-i. Fukuzawa // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14, № 17. – P. 4410– 4413.

153. Koizumi, A. Copper- and silver-catalyzed diastereo- and enantioselective conjugate addition reaction of 1-pyrroline esters to nitroalkenes: diastereoselectivity switch by chiral metal complexes / A. Koizumi, M. Kimura, Y. Arai, Y. Tokoro, S. Fukuzawa // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80, N_{2} 21. – P. 10883–10891.

154. Matsuda, Y. Ligand-controlled stereodivergent, enantioselective conjugate addition of 2-oxazoline- and 2-thiazoline-4-carboxylate to nitroalkene catalyzed by chiral copper complexes / Y. Matsuda, A. Koizumi, R. Haraguchi, S. Fukuzawa // J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 81, № 17. – P. 7939–7944.

155. Koizumi, A. Silver-catalyzed diastereo- and enantioselective Michael additions of 2-oxazoline- and 2-thiazoline-4-carboxylate to nitroalkenes / A. Koizumi, Y. Matsuda, R. Haraguchi, S. Fukuzawa // Tetrahedron: Asym. – 2017. – Vol. 28, № 3. – P. 428–432.

156. Trost, B. M. Direct asymmetric Michael addition to nitroalkenes: vinylogous nucleophilicity under dinuclear zinc catalysis / B. M. Trost, J. Hitce // J. Am. Chem. Soc. -2009. - Vol. 131, No 13. - P. 4572–4573.

157. Shepherd, N. E. Direct catalytic asymmetric vinylogous Mannich-type and Michael reactions of an α ,β-unsaturated γ -butyrolactam under dinuclear nickel catalysis / N. E. Shepherd, H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132, № 10. – P. 3666–3667.

158. Weber, M. Asymmetric palladium(II)-catalyzed cascade reaction giving quaternary amino succinimides by 1,4-addition and a Nef-type reaction / M. Weber, W. Frey, R. Peters // Angew. Chem., Int. Ed. – 2013. – Vol. 52, № 50. – P. 13223–13227.

159. Han, Y.-Y. Diastereo- and enantioselective conjugate addition of 3-substituted oxindoles to nitroolefins catalyzed by a chiral Ni(OAc)₂-diamine complex under mild conditions / Y.-Y. Han, Z.-J. Wu, W.-B. Chen, X.-L. Du, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, No 19. – P. 5064–5067.

160. 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. – Vol. 131, № 26. – P. 9168–9169.

161. Mitsunumaa, H. Dinuclear Ni₂–Schiff base complex-catalyzed asymmetric 1,4-addition of β -keto esters to nitroethylene toward $\gamma^{2,2}$ -amino acid synthesis / H. Mitsunumaa, S. Matsunaga // Chem. Commun. – 2011. – Vol. 47, No 1. – P. 469–471

162. Mechler, M. Diastereodivergent asymmetric 1,4-addition of oxindoles to Nitroolefins by using polyfunctional nickel-hydrogen-bond-azolium catalyst / M. Mechler, R. Peters // Angew. Chem., Int. Ed. – 2015. – Vol. 54, No 35. – P. 10303– 10307.

163. 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. – Vol. 33, № 19. – P. 5492–5508.

164. Awata, A. An imidazoline-aminophenol (IAP) nickel catalyst: structure and catalytic activity in the enantioselective 1,4-addition of 3'-indolyl-3-oxindoles to nitroethylene / A. Awata, M. Wasai, H. Masu, S. Kado, T. Arai // Chem. Eur. J. – 2014. – Vol. 20, N_{2} 9. – P. 2470–2477.

165. Kumagai, N. Enantioselective 1,4-addition of unmodified ketone catalyzed by a bimetallic Zn–Zn-linked–BINOL complex / N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki // Org. Lett. – 2001. – Vol. 3, № 26. – P. 4251–4254.

166. Harada, S. Direct catalytic asymmetric Michael reaction of hydroxyketones: asymmetric Zn catalysis with a $Et_2Zn/linked$ -BINOL complex / S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – Vol. 125, No 9. – P. 2582–2590.

167. MacCulloch, A. C. Asymmetric Michael reactions using tartrate-based magnesium catalysts / A. C. MacCulloch, S. Yolcha, R. F. W. Jackson // Synlett. – 2002. – Vol. 2002, № 10. – P. 1700–1702.

168. Kantam, M. L. Asymmetric Michael addition of malonates to enones catalyzed by nanocrystalline MgO / M. L. Kantam, K. V. S. Ranganath, K. Mahendar, L. Chakrapani, B. M. Choudary // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48, № 43. – P. 7646–7649.

169. Kumaraswamy, G. Calcium-BINOL: a novel and efficient catalyst for asymmetric Michael reactions / G. Kumaraswamy, M. N. V. Sastry, N. Jena // Tetrahedron Lett. -2001. - Vol. 42, No 48. - P. 8515-8517.

170. Kumaraswamy, G. Enantioenriched calcium-(R)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro BINOL (H₈-BINOL): an efficient catalyst for the creation of a quaternary stereo-center / G. Kumaraswamy, N. Jena, M. N. V. Sastry, M. Padmaja, B. Markondaiah // Adv. Synth. Catal. – 2005. – Vol. 347, No 6. – P. 867–871.

171. Kumaraswamy, G. Synthesis of 6,6'- and 6-MeO-PEG-BINOL-Ca soluble polymer bound ligands and their application in asymmetric Michael and epoxidation reactions / G. Kumaraswamy, N. Jena, M. N. V. Sastry, G. Venkata Rao, K. Ankamma // J. Mol. Cat. A: Chem. – 2005. – Vol. 230, $N_{\rm P}$ 1-2. – P. 59–67.

172. 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. - Vol. 80, N 12. - P. 6336–6341.

173. Agostinho, M. Strontium-catalyzed highly enantioselective Michael additions of malonates to enones / M. Agostinho, S. Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 130, № 8. – P. 2430–2431.

174. 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. – Vol. 38, N_{2} 3. – P. 296–297.

175. Arai, T. A new multifunctional heterobimetallic asymmetric catalyst for Michael additions and tandem Michael-aldol reactions / T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki // Angew. Chem. Int. Ed. – 1996. – Vol. 35, N_{2} 1. – P. 104–106.

176. 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. – Vol. 58, № 13. – P. 2585–2588.

177. Shimizu, S. Catalytic asymmetric synthesis of tubifolidine / S. Shimizu, K. Ohori, T. N. Arai, H. Sasai, M. A. Shibasaki // J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63, № 21. – P. 7547–7551.

178. Ohori, K. Catalytic asymmetric synthesis of 19,20-dihydroakuammicine / K. Ohori, S. Shimizu, T. H. Oshima, M. Shibasaki // Chirality. – 2000. – Vol. 12, № 5–6. – P. 400–403.

179. 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. – Vol. 124, No 49. – P. 14546–14547.

180. 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. – Vol. 60, N_{2} 43. – P. 9569–9588.

181. Jha, S. C. Aluminium–SALEN complex: a new catalyst for the enantioselective Michael reaction / S. C. Jha, N. N. Joshi // Tetrahedron: Asym. – 2001. – Vol. 12, № 17. – P. 2463–2466.

182. Brunner, H. Asymmetric catalysis: Part 41: Enantioselective Michael additions catalyzed by Co(II)/1,2-diphenylethylenediamine / H. Brunner, J. Kraus // J. Mol. Catal. – 1989. – Vol. 49, No 2. – P. 133–142.

183. Brunner, H. Enantioselective catalysis: Part 124. Enantioselective Michael reaction catalyzed by optically active transition metal complexes / H. Brunner, C. Krumey // J. Mol. Catal. A: Chem. – 1999. – Vol. 142, N_{2} 1. – P. 7–15.

184. Botteghi, C. Asymmetric Michael additions catalyzed by Ni(II) and Co(II) complexes with homochiral ligands / C. Botteghi, S. Pagnelli, A. Schionato // J. Mol. Catal. – 1991. – Vol. 66, N_{2} 1. – P. 7–21.

185. Chen, C. Preparation and application of chiral spiro nitrogen-containing ligands for cobalt-catalyzed asymmetric Michael addition / C. Chen, S.-F. Zhu, X.-Y. Wu, Q.-L. Zhou // Tetrahedron: Asym. – 2006. – Vol. 17, No 19. – P. 2761–2767.

186. End, N. Synthesis of chiral bis(dihydrooxazolylphenyl)oxalamides, a new class of tetradentate ligands for asymmetric catalysis / N. End, L. Macko, M. Zehnder, A. Pfaltz // Chem. Eur. J. – 1998. – Vol. 4, No 5. – P. 818–824.

187. Christoffers, J. Construction of quaternary stereocenters by nickel-catalysis of asymmetric Michael reactions / J. Christoffers, U. Rößler, T. Werner // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 2000, N_{2} 5. – P. 701–705.

188. Annamalai, V. Catalysis of the Michael addition reaction by late transition metal complexes of BINOL-derived salens / V. Annamalai, E. F. DiMauro, P. J. Carroll, M. C. Kozlowski // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68, № 5. – P. 1973–1981. 189. Liu, Z. Catalytic enantioselective addition of cyclic β-keto esters with activated olefins and N-Boc imines using chiral *C*₂-symmetric cationic Pd²⁺ N-heterocyclic carbene (NHC) diaqua complexes / Z. Liu, M. Shi // Organometallics. – 2010. – Vol. 29, № 12. – P. 2831–2834.

190. 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. – Vol. 124, N_{2} 38. – P. 11240–11241.

191. Hamashima, Y. Development of catalytic asymmetric reactions via chiral palladium enolates / Y. Hamashima, M. Sodeoka // Chem. Rec. -2004. - Vol. 4, No 4. - P. 231–242.

192. Hamashima, Y. Catalytic enantioselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds via formation of chiral palladium enolate / Y. Hamashima, D. Hotta, N. Umebayashi, Y. Tsuchiya // Adv. Synth. Catal. – 2005. – Vol. 347, № 11-13. – P. 1576–1586.

193. Hamashima, Y. Immobilization and reuse of Pd complexes in ionic liquid: efficient catalytic asymmetric fluorination and Michael reactions with β -ketoesters / Y. Hamashima, H. Takano, D. Hotta, M. Sodeoka // Org. Lett. – 2003. – Vol. 5, No 18. – P. 3225–3228.

194. 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. – Vol. 125, № 25. – P. 7508–7509.

195. 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. – Vol. 689, No 8. – P. 1377–1381.

196. 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. – Vol. 46, No 6. – P. 963–966.

197. 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. – Vol. 132, № 46. – P. 16637– 16650.

198. Guo, R. Applications of ruthenium hydride borohydride complexes containing phosphinite and diamine ligands to asymmetric catalytic reactions / R. Guo, X. Chen, C. Elpelt, D. Song, R. H. Morris // Org. Lett. – 2005. – Vol. 7, N_{2} 9. – P. 1757–1759.

199. 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. – Vol. 25, N_{2} 13. – P. 3108–3110.

200. 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. – Vol. 27, N_{2} 15. – P. 3866–3878.

201. 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. – Vol. 116, N_{2} 4. – P. 1571–1572.

202. Kim, Y. S. Stable, storable, and reusable asymmetric catalyst: a novel Lalinked-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. – Vol. 122, No 25. – P. 6506–6507.

203. Matsunaga, S. Immobilization of asymmetric multifunctional catalysts on an insoluble polymer / S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, № 44. – P. 8473–8478.

204. 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 R., Ohshima T., Shibasaki M. // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43, No 26. – P. 4661–4665.

205. 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. – Vol. 125, No 51. – P. 15837–15845.

206. Majima, K. Enantio- and diastereoselective construction of vicinal quaternary and tertiary carbon centers by catalytic Michael reaction of α -substituted β -keto es-

ters to cyclic enones / K. Majima, R. Takita, T. Ohshima, M. Shibasaki // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, № 32. – P. 5377–5381.

207. Sasai, H. The first heterobimetallic multifunctional asymmetric catalyst / H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – Vol. 117, № 23. – P. 6194–6198.

208. Sasai, H. Catalytic asymmetric Michael reactions promoted by the La-Na-BINOL complex (LSB). Enantioface selection on Michael donors / H. Sasai, E. Emori, T. Arai, M. Shibasaki // Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol. 37, № 31. – P. 5561–5564.

209. 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. – Vol. 15, No 28. – P. 6807–6810.

210. Nakajima, M. Enantioselective Michael addition of β -keto esters to methyl vinyl ketone employing a chiral N,N'-dioxide–scandium trifluoromethanesulfonate complex as a catalyst / M. Nakajima, Y. Yamagushi, S. Hashimoto // Chem. Commun. – 2001. – Nº 17. – P. 1596–1597.

211. Nakajima, M. Enantioselective Michael additions of β -keto esters to α,β unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a chiral biquinoline N,N'-dioxide– scandium trifluoromethanesulfonate complex / M. Nakajima, S. Yamamoto, Y. Yamagushi, S. Nakamura, S. Hashimoto // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, No 37. – P. 7307–7313.

212. Ogawa C. Chiral scandium catalysts for enantioselective Michael reactions of β -ketoesters / C. Ogawa, K. Kizu, H. Shimizu, M. Takeuchi, S. Kobayashi // Chem. Asian J. – 2006. – No 1–2. – P. 121–124.

213. 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. – Vol. 16, No 33. – P. 10130–10136.

214. Kawato, Y. Catalytic asymmetric conjugate addition of α -cyanoketones for the construction of a quaternary stereogenic center / Y. Kawato, N. Takahashi, N. Kumagai, M. Shibasaki // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, No 7. – P. 1484–1487.

215. Stark, M. A. Cationic [2,6-bis(2'-oxazolinyl)phenyl]palladium(II) complexes: catalysts for the asymmetric Michael reaction / M. A. Stark, G. Jones, C. J. Richards // Organometallics. – 2000. – Vol. 19, N_{2} 7. – P. 1282–1291.

216. Arai, T. Regioselective catalytic asymmetric reaction of Horner-Wadsworth-Emmons reagents with enones: the odyssey of chiral aluminum catalysts / T. Arai, H. Sasai, K. Yamaguchi, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – Vol. 120, № 2. – P. 441–442.

217. 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. – Vol. 22, № 30. – P. 10399–10404.

218. 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. - Vol. 51, No 29. - P. 3836-3839.

219. 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. – Vol. 46, No 20. – P. 3601–3603.

220. Dong, Z. Highly enantioselective conjugate addition of cyclic diketones to β , γ -unsaturated α -ketoesters catalyzed by an N,N'-dioxide-Cu(OTf)₂ complex / Z. Dong, J. Feng, X. Fu, X. Liu, L. Lin, X. Feng // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol. 17, N_{2} 4. – P. 1118–1121.

221. 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. – Vol. 68, № 13. – P. 5067–5074.

222. Dong, Z. N,N'-Dioxide - nickel(II) complex catalyzed asymmetric Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to β , γ -unsaturated α -ketoesters / Z. Dong, J. Feng, W. Cao, X. Liu, L. Lin, X. Feng // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, No 27. – P. 3433–3436.

223. 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. - Vol. 13, No 21. - P. 5812–5815.

224. 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. – Vol. 127, No 31. – P. 10816–10817.

225. Itoh, K. Enantioselective enol lactone synthesis under double catalytic conditions / K. Itoh, M. Hasegawa, J. Tanaka, S. Kanemasa // Org. Lett. – 2005. – Vol. 7, N_{2} 6. – P. 979–981.

226. Wang, Z. Highly enantioselective Michael addition of pyrazolin-5-ones catalyzed by chiral metal/N,N'-dioxide complexes: metal-directed switch in enantioselectivity / Z. Wang, Z. Yang, D. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – Vol. 49, № 21. – P. 4928–4932.

227. Harada, S. Direct catalytic asymmetric Michael reaction of hydroxyketones: asymmetric Zn catalysis with a $Et_2Zn/linked$ -BINOL complex / S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – Vol. 125, No 9. – P. 2582–2590.

228. Matsunaga, S. Catalytic asymmetric 1,4-addition reactions using α ,β-unsaturated N-acylpyrroles as highly reactive monodentate α ,β-unsaturated ester surrogates / S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Okada, S. Harada, M. Shibasaki // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – Vol. 126, № 24. – P. 7559–7570.

229. 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. – Vol. 28, $N_{\rm P}$ 5. – P. 615–619.

230. Kylmälä, T. Synthesis of chlorinated biphenyls by Suzuki cross-coupling using diamine or diimine-palladium complexes / T. Kylmälä, N. Kuuloja, Y. Xu, K. Rissanen, R. Franzen // Eur. J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 2008, № 23. – P. 4019–4024.

231. Sharma, M. Synthesis, antimicrobial activity and structure - activity relationship study of *N*,*N*-dibenzylcyclohexane-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. – Vol. 46, N_{2} 2. – P. 480–487.

232. Meshkovaya, V. V. Synthesis and fluorescent properties of novel chiral 1,2diaminocyclohexane substituted ligands and their complexes / V. V. Meshkovaya, A. V. Yudashkin, P. Y. Bushueva, N. B. Eremeeva, Y. N. Klimochkin // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 70, No 19. – P. 3211–3217.

233. Arao, T. Function of an *N*-heterocyclic carbene ligand based on concept of chiral mimetic / T. Arao, K. Sato, K. Kondo, T. Aoyama // Chem. Pharm. Bull. – 2006. – Vol. 54, N_{2} 11. – P. 1576–1581.

234. Aoyama, H. Kinetic resolution of axially chiral 2,2'-dihydroxy-1,1'-biaryls by palladium-catalyzed alcoholysis / H. Aoyama, M. Tokunaga, J. Kiyosu, T. Iwa-sawa, Y. Obora, Y. Tsuji // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, № 30. – P. 10474–10475.

235. Сибирякова, А. Э. Синтез комплексов Ni(II) с хиральными производными циклогексан-1,2-диамина, бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина и 1,2дифенилэтан-1,2-диамина / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, В. Б. Рыбаков, Ю. Н. Климочкин // Ж. общ. химии. – 2016. – Vol. 86, Вып. 11. – Р. 1834-1840. 236. Reznikov, A. N. Nitroalkenes in the Ni(II) catalyzed asymmetric Michael addition. Convenient route to the key intermediate of brivaracetam / A. N. Reznikov, L. E. Kapranov, V. V. Ivankina, A. E. Sibiryakova, V. B. Rybakov, Yu. N. Klimochkin // Helv. Chim. Acta. – 2018. – Vol. 101, № 12. – e1800170.

237. Moteki, S. A. Design of structurally rigid *trans*-diamine-based Tf-amide organocatalysts with a dihydroanthracene framework for asymmetric conjugate additions of heterosubstituted aldehydes to vinyl sulfones / S. A. Moteki, S. Xu, S. Arimitsu, K. Maruoka // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132, № 48. – P. 17074– 17076.

238. De Costa, B. R. Synthesis and biological evaluation of conformationally restricted 2-(1-pyrrolidinyl)-N-[2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]-N-methylethylenediamines as .sigma. receptor ligands. 1. Pyrrolidine, piperidine, homopiperidine, and tetrahydroisoquinoline classes / B. R. de Costa, C. Dominguez, X. S. He, W. Williams, L. Radesca, W. Bowen // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35, № 23. – P. 4334–4343.

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

240. Kang, S. K. Dichloro[(6R,7*S*,8*S*,14*S*)-(-)-sparteine- κ^2 N,N']nickel(II) / S. K. Kang, S.-N. Choi, Y.-M. Lee // Acta Cryst. – 2004. – Vol. C60. – P. m174–m176.

241. Jasiewicz, B. Spectroscopy and structure of sparteine and 2-methylsparteine dichloride metal complexes / B. Jasiewicz, E. Sikorska, I. V. Khmelinskii, B. Warżajtis, U. Rychlewska, Wł. Boczoń, M. Sikorski // J. Mol. Structure. – 2004. – Vol. 707, № 1–3. – P. 89–96.

242. Jones, M. D. Cu(II) homogeneous and heterogeneous catalysts for the asymmetric Henry reaction / M. D. Jones, C. J. Cooper, M. F. Mahon, P. R. Raithby, D. Apperley, J. Wolowska, D. Collison // J. Mol. Catalysis A.: Chem. – 2010. – Vol. 325, $N_{\rm P}$ 1–2. – P. 8–14.

243. 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. – Vol. 4. – P. 17.

244. 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

245. Allgäuer, D. S. Quantification and theoretical analysis of the electrophilicities of Michael acceptors / D. S. Allgäuer, H. Jangra, H. Asahara, Z. Li, Q. Chen, H. Zipse, A. R. Ofial, H. Mayr // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – Vol. 139, № 38. – P. 13318–13329.

246. Mayr, H. Mayr's database of reactivity parameters [Электронный pecypc] / H. Mayr – Режим доступа: <u>https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/</u> 247. Allgäuer, D. S. Electrophilicities of 1,2-disubstituted Ethylenes / D. S. Allgäuer, H. Mayr // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 2014, № 14. – P. 2956–2963. 248. Savignac, P. Modern phosphonate chemistry / P. Savignac, B. Iorga. – Boca Raton : CRC Press, 2003. – P. 517.

249. Bordwell, F. G. Acidities of the hydrogen-carbon protons in carboxylic esters, amides, and nitriles / F. G. Bordwell, H. E. Fried // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46, № 22. – P. 4327–4331.

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

251. Wanka, L. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives / L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner // Chem. Rev. -2013. - Vol. 113, No 5. - P. 3516–3604.

252. Lamoureux, G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry / G. Lamoureux, G. Artavia // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17, № 26. – P. 2967–2978.

253. Štimac, A. Adamantane in drug delivery systems and surface recognition / A. Štimac, M. Šekutor, K. Mlinarić-Majerski, L. Frkanec, R. Frkanec // Molecules. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 297–311.

254. Spilovska, K. Adamantane - a lead structure for drugs in clinical practice / K. Spilovska, F. Zemek, J. Korabecny, E. Nepovimova, O. Soukup, M. Windisch, K. Kuca // Curr. Med. Chem. – 2016. – Vol. 23, № 29. – P. 3245–3266.

255. Спасов, А. А. Производные адамантана: фармакологические и токсикологические свойства / А. А. Спасов, Т. В. Хамидова, Л. И. Бугаева, И. С. Морозов // Хим.-фарм. журнал. – 2000. – Т. 34, Вып. 1. – С. 3–9.

256. Климочкин, Ю. Н. Антивирусные свойства каркасных соединений. Новые перспективы / Ю. Н. Климочкин, В. А. Ширяев, М. В. Леонова // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – Т. 64, Вып. 7. – С. 1473–1496.

257. Sibiryakova, A. E. Asymmetric synthesis of adamantyl GABA analogues / A. E. Sibiryakova, V. A. Shiryaev, A. N. Reznikov, A. A. Kabanova, Yu. N. Klimochkin // Synthesis. – 2019. – Vol. 51, N_{2} 2. – P. 463–469.

258. Rosini, G. Synthesis of 2-nitroalkanols on alumina surfaces without solvent: a simple, mild and convenient method / G. Rosini, R. Ballini, P. Sorrenti // Synthesis. – 1983. – Vol. 1983, N_{2} 12. – P. 1014–1016.

259. Chandrasekhar, S. Useful extensions of the Henry reaction: expeditious routes to nitroalkanes and nitroalkenes in aqueous media / S. Chandrasekhar, A. Shrinidhi // Synth. Commun. – 2014. – Vol. 44, N_{2} 20. – P. 3008–3018.

260. Carey, F. A. Advanced organic chemistry: Part A. Structure and mechanisms / F. A. Carey, R. J. Sundberg. – NY, London : Premium Press, **1991**. – P. 293–295.

261. Bartlett, P. D. Highly branched molecules. V. Solvolysis of tertiary carbinyl *p*-nitrobenzoates from tri-*tert*-butyl to trineopentyl / P. D. Bartlett, T. T. Tidwell // J. Am. Chem. Soc. – 1968. – Vol. 90, No 16. – P. 4421–4428.

262. Cheng, P.-T. Steric enhancement of chemical reactivity. The molecular structure of tris(*tert*-butyl)methyl *p*-nitrobenzoate / P.-T. Cheng, S. C. Nyburg, C. Thankachan, T. T. Tidwell // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1977. – Vol. 16, No 9. – P. 654–655.

263. Пат. 2555370 С1 Российская Федерация, МПК С07С 201/12, С07С 205/40, С07В 53/00, В01Ј 23/755. Способ энантиоселективного синтеза диэтил[3-метил-(1*S*)-(нитрометил)бутил]малоната формулы І / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климочкин. – № 2014105158/04 ; заявл. 12.02.2014 ; опубл. 10.07.2015, Бюл. № 19.

264. Пат. 2529996 С2 Российская Федерация, МПК С07С 229/08, С07С 227/32, В01Ј 23/755.. Способ энантиоселективного синтеза (*S*)-прегабалина /

А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климочкин. – № 2012144244/04 ; заявл. 18.10.2012 ; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 28.

265. Okino, T. Enantio- and diastereoselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins catalyzed by a bifunctional thiourea / T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, N_{2} 1. – P. 119–125.

266. Almaşi, D. Chiral 2-aminobenzimidazoles as recoverable organocatalysts for the addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes / D. Almaşi, D. A. Alonso, A. E. Gómez-Bengoa, C. Nájera // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 16. – P. 6163–6168.

267. Manzano, R. Direct experimental evidence for the epimerization of diastereoisomers in the enantioselective organocatalyzed Michael addition of acetoacetates to nitroolefins / R. Manzano, J. M. Andrés, R. Pedrosa // Synlett. – 2011. – Vol. 2011, № 15. – P. 2203–2205.

268. Andrés, J. M. Supported and unsupported chiral squaramides as organocatalysts for stereoselective Michael additions: synthesis of enantiopure chromenes and spirochromanes / J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa // J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 82, № 16. – P. 8444–8454.

269. 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.

270. Blakemore, P. R. The Julia-Kocienski olefination / P. R. Blakemore, S. M. Sephton, E. Ciganek // Org. React. – 2018. – Vol. 95. – P. 1–422.

271. Taylor, R. J. K. Ramberg-Bäcklund reaction / R. J. K. Taylor, G. Casy // Org. React. – 2003. – Vol. 62. – P. 357–475.

272. Organosulfur chemistry in asymmetric synthesis / T. Toru, C. Bolm Eds. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009. – P. 291–320.

273. Markitanov, Y. M. β-Keto sulfones: preparation and application in organic synthesis / Y. M. Markitanov, V. M. Timoshenko, Y. G. Shermolovich // J. Sulfur Chem. – 2014. – Vol. 35, No 2. – P. 188–236.

274. Richter, W. F. Distribution of remikiren, a potent orally active inhibitor of human renin, in laboratory animals / W. F. Richter, B. R. Whitby, R. C. Chou // Xenobiotica. – 1996. – Vol. 26, N_{2} 3. – P. 243–254.

275. Himmelmann, A. Remikiren (Ro 42-5892) - an orally active renin inhibitor in essential hypertension: effects on blood pressure and the renin-angiotensin-

aldosterone system / A. Himmelmann, A. Bergbrant, A. Svensson, L. Hansson, M. Aurell // Am. J. Hypertens. – 1996. – Vol. 9, № 6. – P. 517–522.

276. Capi, M. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response / M. Capi, M. Curto, L. Lionetto, F. de Andrés, G. Gentile, A. Negro, P. Martelletti // Ther. Adv. Neurol. Disord. -2016. -Vol. 9. -P. 414–423.

277. Keating, G. M. / Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis / G. M. Keating // Drugs. – 2017. – Vol. 77, № 4. – P. 459–472.

278. Kanada, Y. Asymmetric conjugate addition of aldehydes to vinyl sulfone using a diaminomethylenemalononitrile organocatalyst / Y. Kanada, H. Yuasa, K. Nakashima, M. Murahashi, N. Tada, A. Itoh, Y. Koseki, T. Miura // Tetrahedron Lett. -2013. - Vol. 54, No 36. - P. 4896-4899.

279. Nakashima, K. Perfluoroalkanesulfonamide organocatalysts for asymmetric conjugate additions of branched aldehydes to vinyl sulfones / K. Nakashima, M. Murahashi, H. Yuasa, M. Ina, N. Tada, A. Itoh, S. Hirashima, Y. Koseki, T. Miura // Molecules. – 2013. – Vol. 18, № 12. – P. 14529–14542.

280. Miura, T. Highly efficient asymmetric conjugate additions of aldehydes with vinyl sulfones using a sulfonamide organocatalyst / T. Miura, H. Yuasa, M. Murahashi, M. Ina, K. Nakashima, N. Tada, A. Itoh // Synlett. – 2012. – Vol. 23, $N_{\rm P}$ 16. – P. 2385–2388.

281. Murphy, J. J. Asymmetric organocatalytic 1,6-conjugate addition of aldehydes to dienic sulfones / J. J. Murphy, A. Quintard, P. McArdle, A. Alexakis, J. C. Stephens // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – Vol. 50, № 22. – P. 5095–5098.

282. Zhuab, Q. Chiral primary amine mediated conjugate addition of branched aldehydes to vinyl sulfone: asymmetric generation of quaternary carbon centers / Q. Zhuab, Y. Lu // Chem. Commun. – 2010. – Vol. 46, No 13. – P. 2235–2237.

283. Mossé, S. The use of N-*i*Pr-2,2'-bipyrrolidine derivatives as organocatalysts for asymmetric Michael additions / S. Mossé, O. Andrey, A. Alexakis // Chimia. $-2006. - Vol. 60, N_{2} 4. - P. 216-219.$

284. Zhu, Q. Asymmetric organocatalytic Michael addition of ketones to vinylsulfone / Q. Zhu, L. Chenga, Y. Lu // Chem. Commun. – 2008. – Vol. 47. – P. 6315–6317.

285. Li, H. Catalytic enantioselective C–C bond forming conjugate additions with vinyl sulfones / H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, N_{2} 25. – P. 8948–8949.

286. Li, H. Catalytic enantioselective conjugate additions with α , β -unsaturated sulfones / H. Li, J. Song, L. Deng // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, No 16. – P. 3139–3148.

287. Wei, Y. Organocatalytic enantioselective decarboxylative Michael addition of β -keto acids to dicyanoolefins and disulfonylolefins / Y. Wei, R. Guo, Y. Dang, J. Nie, J.-A. Ma // Adv. Synth. Catal. – 2016. – Vol. 358, No 17. – P. 2721–2726.

288. Qiao, B. Asymmetric decarboxylative 1,4-addition of malonic acid half thioesters to vinyl sulfones: highly enantioselective synthesis of 3-monofluoromethyl-3-arylpropanoic esters / B. Qiao, Q. Liu, H. Liu, L. Yan, Z. Jiang // Chem. Asian J. – 2014. – Vol. 9, No 5. – P. 1252–1256.

289. Zhu, Q. Enantioselective conjugate addition of nitroalkanes to vinyl sulfone: an organocatalytic access to chiral amines / Q. Zhu, Y. Lu // Org. Lett. – 2009. – Vol. 11, N_{2} 8. – P. 1721–1724.

290. Zong, L. Enantioselective synthesis of quaternary carbon stereocenters: addition of 3-substituted oxindoles to vinyl sulfone catalyzed by pentanidiums / L. Zong, S. Du, K. F. Chin, C. Wang, C.-H. Tan // Angew. Chem. Int. Ed. -2015. - Vol. 54, No 32. - P. 9390–9393.

291. Fang, X. Organocatalytic asymmetric sulfa-Michael addition of thiols to trans-3,3,3-trifluoropropenyl phenyl sulfone / X. Fang, X.-Q. Xiu-Qin Dong, Y.-Y. Liu, C.-J. Wang // Tetrahedron Lett. – 2013. – Vol. 54, № 34. – P. 4509–4511.

292. Bera, K. Enantioselective synthesis of α -nitro- δ -ketosulfones *via* a quinine–squaramide catalyzed conjugate addition of α -nitrosulfones to enones / K. Bera, I. N. N. Namboothiri // Chem. Commun. – 2013. – Vol. 49, No 90. – P. 10632–10634.

293. Mancheño, O. G. Synthesis of chiral cyclic nitrones by asymmetric addition of β -ketosulfones to nitroalkenes followed by reductive cyclization / O. G. Mancheño, P. Tangen, R. Rohlmann, R. Fröhlich, J. Alemán // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol. 17, No 3. – P. 984–992.

294. Calligaris, M. Structure and bonding in metal sulfoxide complexes: An update / M. Calligaris // Coord. Chem. Rev. – 2004. – Vol. 248, № 3–4. – P. 351–375.

295. Hamed, E. A. Novel route to β -chloro vinyl sulfones *via* the action of phosphorus pentachloride on phenacyl aryl sulfones in chloroform / E. A. Hamed, M. S. M. El-Saadi, F. M. El-Hegazy // Synth. Commun. – 1995. – Vol. 25, No 21. – P. 3471–3478.

296. Guo, L. Photofunctional $Eu^{3+/}Tb^{3+}$ hybrids through sulfoxide linkages: coordination bonds construction, characterization and luminescence / L. Guo, B. Yan, J.-L. Liu // Dalton Trans. – 2011. – Vol. 40, No 18. – P. 4933–4940.

297. Reznikov, A. N. Synthesis of non-racemic 4-nitro-2-sulfonylbutan-1-one via Ni(II) catalyzed asymmetric Michael reaction of β -keto sulfones / A. N. Reznikov, A. E. Sibiryakova, M. R. Baimuratov, E. V. Golovin, V. B. Rybakov, Yu. N. Klimochkin // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 15. – P. 1289–1297.

298. Прилежаева, Е. Н. Химия сульфоксидов и сульфонов / Е. Н. Прилежаева // Получение и свойства органических соединений серы / В.А. Альфонсов, Л.И. Беленький, Н.Н. Власова, и др. ; под ред. Л.И. Беленького. – М.: Химия, 1998. - С. 221–233.

299. Ruano, J. L. G. Asymmetric transformations mediated by sulfinyl groups / J. L. G. Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. Á. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martin, A. M. Martin-Castro // Organosulfur chemistry in asymmetric synthesis / Ed. T. Toru, C. Bolm. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. – P. 55–160.

300. Han, J. Chiral sulfoxides: advances in asymmetric synthesis and problems with the accurate determination of the stereochemical outcome / J. Han, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek // Chem. Soc. Rev. – 2018. – Vol. 47, N_{2} 4. – P. 1307–1350.

301. Marco, J. L. Michael reactions of β -keto sulfoxides and β -keto sulfones / J. L. Marco // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62, No 19. – P. 6575–6581.

302. Ruano, J. L. G. Complete stereocontrol in organocatalytic additions of β -ketosulfoxides to conjugated aldehydes / J. L. G. Ruano, C. Alvarado, S. Díaz-Tendero, J. Alemán // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol. 17, No 14. – P. 4030–4037.

303. Arpa, E. M. Weakly bounded intermediates as a previous step towards highlyenantioselective iminium type additions of β -keto-sulfoxides and sulfones / E. M. Arpa, M. Frías, C. Alvarado, J. Alemán, S. Díaz-Tendero // J. Mol. Cat. A: Chem. – 2016. – Vol. 423. – P. 308–318.

304. Calligaris, M. Stereochemical aspects of sulfoxides and metal sulfoxide complexes / M. Calligaris // Croat. Chem. Acta. – 1999. – Vol. 72, № 2–3. – P. 147–169.

305. Trost, B. M. Development of chiral sulfoxide ligands for asymmetric catalysis / B. M. Trost, M. Rao // Angew. Chem. Int. Ed. – 2015. – Vol. 54. – P. 5026–5043. 306. Резников, А. Н. Энантиоселективное присоединение β-оксосульфоксида к ω-нитростиролу в присутствии комплекса никеля / А. Н. Резников, А. Э. Сибирякова, Ю. Н. Климочкин // Ж. орг. химии. – 2014. – Т. 50, Вып. 11. – С. 1706–1707.

307. The chemistry of sulphenic acids and their derivatives / Ed. S. Patai. – Chichester - N.Y. - Brisbane - Toronto – Singapore : John Wiley & Sons, 1990. – P. 389.

308. Kukhar, V. P. Aminophosphonic and aminophosphinic acids: chemistry and biological activity / V. P. Kukhar, H. R. Hudson – Chichester : John Wiley, 2000. – 634 p.

309. Alstermark, C. Synthesis and pharmacological evaluation of novel γ -aminobutyric acid type B (GABA_B) receptor agonists as gastroesophageal reflux inhibitors / C. Alstermark, K. Amin, S. R. Dinn, T. Elebring, O. Fjellström, K. Fitzpatrick, W. B. Geiss, J. Gottfries, P. R. Guzzo, J. P. Harding, A. Holmén, M. Kothare, A. Lehmann, J. P. Mattsson, K. Nilsson, G. Sundén, M. Swanson, S. von Unge, A. M. Woo, M. J. Wyle, X. Zheng // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 14. – P. 4315–4320.

310. Hinton, T. Enantioselective actions of 4-amino-3-hydroxybutanoic acid and (3-amino-2-hydroxypropyl)methylphosphinic acid at recombinant GABA_C receptors / T. Hinton, M. Chebib, G. A. R. Johnston // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, No 1. – P. 402–404.

311. Froestl, W. Phosphinic acid analogs of GABA. 1. New potent and selective GABA_B agonists / W. Froestl, S. J. Mickel, R. G. Hall, G. von Sprecher, D. Strub, P. A. Baumann, F. Brugger, C. Gentsch, J. Jaekel, H.-R. Olpe, G. Rihs, A. Vassout, P. C. Waldmeier, H. Bittiger // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38, No 17. – P. 3297–3312.

312. Chebib, M. Unsaturated phosphinic analogues of γ -aminobutyric acid as GABA_C receptor antagonists / M. Chebib, R. J. Vandenber, W. Froestl, G. A. R. Johnston // Eur. J. Pharmacol. – 1997. – Vol. 329, No 2–3. – P. 223–229.

313. Froestl, W. Phosphinic acid analogs of GABA. 2. Selective, orally active GABA_B antagonists / W. Froestl, S. J. Mickel, G. von Sprecher, P. J. Diel, R. G. Hall, L. Maier, D. Strub, V. Melillo, P. A. Baumann, R. Bernasconi, C. Gentsch, K. Hauser, J. Jaekel, G. Karlsson, K. Klebs, L. Maître, C. Marescaux, M. F. Pozza, M. Schmutz, M. W. Steinmann, H. van Riezen, A. Vassout, C. Mondadori, H.-R. Olpe, P. C. Waldmeier, H. Bittiger // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38, № 17. – P. 3313–3331.

314. 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. – Vol. 31, No 8. – P. 3426–3430.

315. Miggins, M. Spectroscopic evidence for hemilabile behavior in a β -keto-phosphonate complex of molybdenum(VI) / M. Miggins, J. C. Fettinger, M. Q. Islam, D. A. Knight // Synth. React. Inorg. M. – 1998. – Vol. 28, No 4. – P. 543–553. 316. 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. - No 7. – P. 1221–1226

317. Ceccaroli, B. On extractant properties of β -ketophosphonates-I: Lanthanides extraction from perchlorate medium by dibutylphenacylphosphonate / B. Ceccaroli, J. Alstad, M. J. F. Leroy // Polyhedron. – 1982. – Vol. 1, No 3. – P. 257–262.

318. Hu, K. Chiral thiourea-catalyzed asymmetric Michael addition of β-oxo phosphonate to nitro olefins: convenient synthesis of optically active β-oxo phosphonates / K. Hu, T. Liu, A. D. Lu, Y. Liu, Y. Wang, G. Wu, Zh. Zhou, Ch. Tang // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 2011, No 19. – P. 3507–3513.

319. Corbel, B. An efficient synthesis of dialkyl 2-oxoalkanephosphonates and diphenyl-2-oxoalkylphosphine oxides from 1-chloralkyl ketones / B. Corbel, L. Medinger, J. P. Haelters, G. Sturtz // Synthesis. – 1985. – Vol. 1985, № 11. – P. 1048–1051.

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

321. 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. – Vol. 17, N_{2} 5. – P. 1308–1311.

322. Reznikov, A. N. Asymmetric Michael additions of a β -oxophosphonate to nitroalkenes in the presence of chiral nickel complexes / A. N. Reznikov, A. E. Sybiryakova, V. B. Rybakov, Yu. N. Klimochkin // Tetrahedron: Asym. – 2015. – Vol. 26, No 18–19. – P. 1050–1057.

323. Superbases for organic synthesis: guanidines, amidines, phosphazenes and related organocatalysts / Ed. T. Ishikawa. – Chippenham: John Wiley & Sons, 2008. – 340 p.

324. Сибирякова, А. Э. Энантиоселективное присоединение β-кетофосфината к ω-нитростиролу в присутствии оптически активного комплекса никеля(II) / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, В. Б. Рыбаков, Ю. Н. Климочкин // Ж. орг.

химии. – 2017. – Т. 53, Вып. 2. – С. 167–170.

325. GABA_b receptor pharmacology / Ed. T. P. Blackburn // Adv. in Pharmacology. -2010. - Vol. 58. - 483 p.

326. Bryans, J. S. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review / J. S. Bryans, D. J. Wustrow // Med. Res. Rev. – 1999. – Vol. 19, $N_2 2. - C. 149-177.$

327. Olpe, H. R. The biological activity of *d*-baclofen (Lipresal[®]) / H. R. Olpe, H. Demiéville, V. Baltzer, W. Bencze, W. P. Koella, P. Wolf, H. L. Haas // Eur. J. Pharmacol. – 1978. – Vol. 52, № 1. – P. 133–136.

328. Дмитриев, А. В. Спектр анальгетической активности баклофена и толибута / А. В. Дмитриев, Н. Ю. Андреев // Фармакология и токсикология. – 1987. – Т. 50, № 1. – С. 24–27.

329. Dworkin, R. H. Pregabalin / R. H. Dworkin, P. Kirkpatrick // Nat. Rev. Drug Discovery. $-2005. - N_{2} 4. - P. 455-456.$

330. Belliotti, T. R. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the α 2- δ protein / T. R. Belliotti, T. Capiris, I. V. Ekhato, J. J. Kinsora, M. J. Field, T. G. Heffner, L. T. Meltzer, J. B. Schwarz, C. P. Taylor, A. J. Thorpe, M. G. Vartanian, L. D. Wise, T. Zhi-Su, M. L. Weber, D. J. Wustrow // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, No 7. – P. 2294–2307.

331. Lesser, H. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomized controlled trial / H. Lesser, U. Sharma, L. LaMoreaux, R. M. Poole // Neurology. – 2004. – Vol. 63, № 11. – P. 2104–2110.

332. Rosenstock, J. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial / J. Rosenstock, M. Tuchman, L. LaMoreaux, U. Sharma // Pain. – 2004. – Vol. 110, № 3. – P. 628–638.

333. Richter, R. W. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial / R. W. Richter, R. Portenoy, U. Sharma, L. Lamoreaux, H. Bockbrader, L. E. Knapp // J. Pain. – 2005. – Vol. 6, N_{2} 4. – P. 253–260.

334. Dworkin, R. H. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial / R. H. Dworkin, A. E. Corbin, J. P. Young, U. Sharma, L. LaMoreaux, H. Bockbrader, E. A. Garofalo, R. M. Poole // Neurology. $-2003. - N_{2} 60, N_{2} 8. - P. 1274-1283.$

335. Берестовицкая, В. М. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. Монография / В. М. Берестовицкая, И. Н. Тюренков, О. С. Васильева, В. Н. Перфилова, Е. С. Остроглядов, В. В. Багметова. – СПб.: Астерион, 2016. – 287 с.

336. Kinoshita, K. Rolipram improves facilitation of contextual fear extinction in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkin-

son's disease / K. Kinoshita, Y. Muroi, T. Unno, T. Ishii // J. Pharmacol. Sci. – 2017. – Vol. 134, № 1. – P. 55–58.

337. Soares, L. M. Rolipram improves cognition, reduces anxiety- and despair-like behaviors and impacts hippocampal neuroplasticity after transient global cerebral ischemia / L. M. Soares, J. de Vry, H. W. M. Steinbusch, H. Milani, J. Prickaerts, R. M. Weffort de Oliveira // Neuroscience. – 2016. – Vol. 326. – P. 69–83.

338. Von Rosenstiel, P. Brivaracetam (UCB 34714) / P. von Rosenstiel // Neuro-therapeutics. -2007. - Vol. 4, No 1. - P. 84-87.

339. Dambrova, M. Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut / M. Dambrova, L. Zvejniece, E. Liepinsh, H. Cirule, O. Zharkova, G. Veinberg, I. Kalvinsh // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 583, № 1. – P. 128–134.
340. Olpe, H.-R. The biological activity of *d*-baclofen (Lipresal[®]) / H.-R. Olpe, H. Demiéville, V. Baltzer, W. L. Bencze, W. P. Koella, P. Wolf, H. L. Haas // Eur. J. Pharmacol. – 1978. – Vol. 52, № 1. – P. 133–136.

341. Kroin, J. S. Intrathecal drug administration / J. S. Kroin // Clin. Pharmacokinet. – 1992. – Vol. 22, № 5. – P. 319–326.

342. Sawynok, J. *D*-baclofen: Is it an antagonist at baclofen receptors? / J. Sawynok, C. Dickson // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. -1984. - Vol. 8, No 4–6. - P. 729–731.

343. Zvejniece, L. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil / L. Zvejniece, B. Svalbe, G. Veinberg, S. Grinberg, M. Vorona, I. Kalvinsh, M. Dambrova // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2011. – Vol. 109, N_{2} 5. – P. 407–412.

344. Yuen, P. Enantioselective synthesis of PD144723: a potent stereospecific anticonvulsant / P. Yuen, G. D. Kanter, C. P. Taylor, M. G. Vartanian // Bioorg. Med. Chem. Lett. -1994. - Vol. 4, No 6. - P. 823–826.

345. Gillard, M. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: Relationship to anti-convulsant properties / M. Gillard, B. Fuks, K. Leclercq, A. Matagne // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 664, No 1-3. – P. 36–44.

346. Day, J. P. Elucidation of a structural basis for the inhibitor-driven, p62 (SQSTM1)-dependent intracellular redistribution of cAMP phosphodiesterase-4A4 (PDE4A4) / J. P. Day, B. Lindsay, T. Riddell, Z. Jiang, R. W. Allcock, A. Abraham, S. Sookup, F. Christian, J. Bogum, E. K. Martin, R. L. Rae, D. Anthony, G. M. Rosair, D. M. Houslay, E. Huston, G. S. Baillie, E. Klussmann, M. D. Houslay, D. R. Adams // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54, № 9. – P. 3331–3347.

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

348. Пат. 2488576 С2 Российская Федерация, МПК С07С 205/40, С07С 201/12, В01Ј 23/755, С07F 15/04. Способ энантиоселективного синтеза (*R*)-диэтил(2-нитро-1-фенилэтил)малоната в присутствии комплекса никеля / А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин. – № 2011144854/04; заявл. 08.11.2011 ; опубл. 27.07.2013, Бюл. № 21.

349. Резников, А. Н. Энантиоселективный катализ комплексом никеля(II) в синтезе (4*R*)-4-[4-метокси-3-циклопентилокси)фенил]пирролидин-2-она / А. Н. Резников, В. А. Осянин, Ю. Н. Климочкин // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2012. – Т. 55, Вып. 12. – С. 86–90.

350. Пат. РФ 2643373 С2 Российская Федерация, МПК С07С 227/32, С07С 229/08, В01Ј 23/755. Способ получения (*S*)-3-аминометил-5-метилгексановой кислоты / А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин Ю.Н. – № 2015152067 ; заявл. 04.12.2015 ; опубл. 01.02.2018, Бюл. № 4.

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

352. Brenna, E. Opposite enantioselectivity in the bioreduction of (*Z*)-β-arylβ-cyanoacrylates mediated by the tryptophan 116 mutants of old yellow enzyme 1: synthetic approach to (*R*)- and (*S*)-β-aryl-γ-lactams / E. Brenna, M. Crotti, F. G. Gatti, D. Monti, F. Parmeggiani, R. W. Powell III, S. Santangelo, J. D. Stewart // Adv. Synth. Catal. – 2015. – Vol. 357, № 8. – P. 1849–1860.

353. Shao, C. Asymmetric synthesis of β-substituted γ-lactams *via* rhodium/dienecatalyzed 1,4-additions: application to the synthesis of (*R*)-baclofen and (*R*)rolipram / C. Shao, H.-J. Yu, N.-Y. Wu, P. Tian, R. Wang, C.-G. Feng, G.-Q. Lin // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, No 4. – P. 788–791.

354. 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.

355. 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. – Vol. 17, № S1. – P. S52–S64

356. Autschbach, J. Computing chiroptical properties with first-principles theoretical methods: Background and illustrative examples / J. Autschbach // Chirality. – 2009. – Vol. 21, № 1E. – P. E116–E152

357. 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. - Vol. 17, No 8. - P. 507–510

358. 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. – Vol. 74, № 21. – P. 8051–8063

359. 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. – Vol. 2009, № 27. – P. 4600–4605.

360. Stephens, P. J. Determination of the absolute configurations of natural products using TDDFT optical rotation calculations: the iridoid oruwacin / P. J. Stephens, J. J. Pan, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman // J. Nat. Prod. – 2008. – Vol. 71, No. 2. – P. 285–288.

361. Stephens, P. J. Functional theory calculations of vibrational circular dichroism, electronic circular dichroism and optical rotation: the schizozygane alkaloid schizozygine / P. J. Stephens, J.-J. Pan, F. J. Devlin, M. Urbanová, J. Hájíček // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72, № 7. – P. 2508–2524

362. Cheeseman, J. R. Hartree-Fock and density functional theory *ab initio* calculation of optical rotation using GIAOs: basis set dependence / J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, F. J. Devlin, P. J. Stephens // J. Phys. Chem. A. – Vol. 104, No 5. – P. 1039–1046

363. Tam, M. C. *Ab initio* calculations of optical rotation: Ph. D. thesis / M. C. Tam. – Blacksburg: Virginia Polytechnic Institute and State University, 2006. – 153 p.

364. Коновалов, А. И. Современные тенденции органической химии в университетах России / А. И. Коновалов, И. С. Антипин, В. А. Бурилов, Т. И. Маджидов, А. Р. Курбангалиева, А. В. Немтарев, С. Е. Соловьева, И. И. Стойков, В. А. Мамедов, Л. Я. Захарова, Е. Л. Гаврилова, О. Г. Синяшин, И. А. Балова, А. В. Васильев, И. Г. Зенкевич, М. Ю. Красавин, М. А. Кузнецов, А. П. Молчанов, М. С. Новиков, В. А. Николаев, Л. Л. Родина, А. Ф. Хлебников, И. П. Белецкая, С. З. Вацадзе, С. П. Громов, Н. В. Зык, А. Т. Лебедев, Д. А. Леменовский, В. С. Петросян, В. Г. Ненайденко, В. В. Негребецкий, Ю. И. Бауков, Т. А. Шмиголь, А. А. Корлюков, А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, В. Ф. Травень, Л. Г. Воскресенский, Ф. И. Зубков, О. А. Голубчиков, А. С. Семейкин, Д. Б. Березин, П. А. Стужин, В. Д. Филимонов, Е. А. Краснокутская, А. Ю. Федоров, А. В. Нючев, В. Ю. Орлов, Р. С. Бегунов, А. И. Русаков, А. В. Колобов, Е. Р. Кофанов, О. В. Федотова, А. Ю. Егорова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, Ю. Н. Климочкин, В. А. Осянин, А. Н. Резников, А. С. Фисюк, Г. П. Сагитуллина, А. В. Аксенов, Н. А. Аксенов, М. К. Грачев, В. И. Масленникова, М. П. Коротеев, А. К. Брель, С. В. Лисина, С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев, Г. А. Субоч, М. С. Товбис, Л. М. Миронович, С. М. Иванов, С. В. Курбатов, М. Е. Клецкий, О. Н. Буров, К. И. Кобраков, Д. Н. Кузнецов // Журн. орг. химии. – 2018. – Т.54. – Вып. 2. – С. 161–360.

365. Pat. WO 2008 093 960 (A1), IPC C07D401/06. Novel dipeptidyl peptidase-IV inhibitors / K. D. Koo, H. Jung, C. S. Lee, I. S. Lee, D. J. Yeo, O. H. Kwon, K.-H. Kim, D. Lim, Y. H. Kim, M. Chang, J. Y. Kim, J. S. Koh. - № KR2008/000428 ; priority date 23.01.2008 ; int. filing date 07.08.2008.

366. Jacobs, R. T. Synthesis, structure - activity relationships, and pharmacological evaluation of a series of fluorinated 3-benzyl-5-indolecarboxamides: identification of 4-[[5-[((2*R*)-2-methyl-4,4,4-trifluorobutyl)carbamoyl]-1-methylindol-3-yl]methyl]-3-methoxy-N-[(2-methylphenyl)sulfonyl]benzamide, a potent, orally active antagonist of leukotrienes D4 and E4 / R. T. Jacobs, P. R. Bernstein, L. A. Cronk, E. P. Vacek, L. F. Newcomb, D. Aharony, C. K. Buckner, E. J. Kusner // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, No 9. – P. 1282–1297.

367. Ostrovskii, V. A. Chapter one - Developments in tetrazole chemistry (2009–16) / V. A. Ostrovskii, E. A. Popova, R. E. Trifonov // Adv. Heterocyclic Chem. – 2017. – Vol. 123, N_{2} 1. – P. 1–62.

368. Островский, В. А. Медицинская химия тетразолов / В. А. Островский, Р. Е. Трифонов, Е. А. Попова // Изв. АН. Сер. хим. – 2012. - № 4. – С. 765–777.

369. Wei, C.-X. Tetrazolium compounds: synthesis and applications in medicine / C.-X. Wei, M. Bian, G.-H. Gong // Molecules. -2015. - Vol. 20, N 4. - P. 5528–5553.

370. Lassalas, P. Structure property relationships of carboxylic acid isosteres / P. Lassalas, B. Gay, C. Lasfargeas, M. J. James, V. Tran, K. G. Vijayendran, K. R. Brunden, M. C. Kozlowski, C. J. Thomas, A. B. Smith, D. M. Huryn, C. Ballatore // J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 59, № 7. – P. 3183–3203.

371. Subramanian, V. Design, synthesis, and biological evaluation of tetrazole analogs of Cl-amidine as protein arginine deiminase inhibitors / V. Subramanian, J. S.

Knight, S. Parelkar, L. Anguish, S. A. Coonrod, M. J. Kaplan, P. R. Thompson // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, № 3. – P. 1337–1344.

372. Zarezin, D. P. Synthesis of chiral α -(tetrazol-1-yl)-substituted carboxylic acids / D. P. Zarezin, O. I. Shmatova, V. G. Nenajdenko // Mendeleev Commun. – 2018. – Vol. 28, No 4. – P. 364–365.

373. Herr, R. J. 5-Substituted-1*H*-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods / R. J. Herr // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – Vol. 10, No 11. – P. 3379–3393.

374. Matta, C. F. The bioisosteric similarity of the tetrazole and carboxylate anions: Clues from the topologies of the electrostatic potential and of the electron density / C. F. Matta, A. A. Arabi, D. F. Weaver // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, No 5. – P. 1868–1872.

375. Allen, F. H. The hydrogen bond environments of 1*H*-tetrazole and tetrazolate rings: the structural basis for tetrazole-carboxylic acid bioisosterism / F. H. Allen, C. R. Groom, J. W. Liebeschuetz, D. A. Bardwell, T. S. Olsson, P. A. Wood // J. Chem. Inf. Model. – 2012. – Vol. 52, No 3. – P. 857–866.

376. Vilain, S. Phosphate deprivation is associated with high resistance to latamoxef of gel-entrapped, sessile-like *Escherichia coli* cells / S. Vilain, P. Cosette, G.-A. Junter, T. Jouenne // J. Antimicrob. Chemother. – 2002. – Vol. 49, No 2. – P. 315–320.

377. Wagner, R. Rapamycin analogs with reduced systemic exposure / R. Wagner, K. W. Mollison, L. Liu, C. L. Henry, T. A. Rosenberg, N. Bamaung, N. Tu, P. E. Wiedeman, Y. Or, J. R. Luly, B. C. Lane, J. Trevillyan, Y.-Wu. Chen, T. Fey, G. Hsieh, K. Marsh, M. Nuss, P. B. Jacobson, D. Wilcox, R. P. Carlson, G. W. Carter, S. W. Djuric // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, № 23. – P. 5340–5343.

378. Diwakar, S. D. Substituted 3-((*Z*)-2-(4-nitrophenyl)-2-(1*H*-tetrazol-5-yl) vinyl)-4*H*-chromen-4-ones as novel anti-MRSA agents: Synthesis, SAR, and *in vitro* assessment / S. D. Diwakar, S. S. Bhagwat, M. S. Shingare, C. H. Gill // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2008. - Vol. 18, No 16. - P. 4678–4681.

379. Song, W. H. Tetrazole and triazole as bioisosteres of carboxylic acid: Discovery of diketo tetrazoles and diketo triazoles as anti-HCV agents / W. H. Song, M. M. Liu, D. W. Zhong, Y. L. Zhu, M. Bosscher, L. Zhou, D. Y. Ye, Z. H. Yuan // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23, № 16. – P. 4528–4531.

380. Sotriffer, C. A. Ordered water and ligand mobility in the HIV-1 integrase-5CITEP complex: a molecular dynamics study / C. A. Sotriffer, J. A. McCammon // J. Med. Chem. -2001. - Vol. 44, No 19. - P. 3043-3047. 381. Schames, J. R. Discovery of a novel binding trench in HIV integrase / J. R. Schames, R. H. Henchman, J. S. Siegel, C. A. Sotriffer, H. Ni, J. A. McCammon // J. Med. Chem. -2004. - Vol. 47, No 8. - P. 1879-1881.

382. Dayam, R. Quinolone 3-carboxylic acid pharmacophore: design of second generation HIV-1 integrase inhibitors / R. Dayam, L. Q. Al-Mawsawi, Z. Zawahir, M. Witvrouw, Z. Debyser, N. Neamati // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 1136–1144.

383. Crosby, D. C. Design, synthesis, and biological evaluation of novel hybrid dicaffeoyltartaric/diketo acid and tetrazole-substituted l-chicoric acid analogue inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase / D. C. Crosby, X. Lei, C. G. Gibbs, B. R. McDougall, W. E. Robinson Jr., M. G. Reinecke // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53, № 22. – P. 8161–8175.

384. Popova, E. A. Tetrazole derivatives as promising anticancer agents / E. A. Popova, A. V. Protas, R. E. Trifonov // Anti-Cancer Agents Med. Chem. – 2017. – Vol. 17, № 14. – P. 1856–1868.

385. Kumar C. N. S. S. P. Synthesis and biological evaluation of tetrazole containing compounds as possible anticancer agents / C. N. S. S. P. Kumar, D. K. Parida, A. Santhoshi, A. K. Kota, B. Sridhar, V. Rao // Med. Chem. Commun. – 2011. – Vol. 2, N_{2} 6. – P. 486–492.

386. Köhler, S. C. HM30181 Derivatives as novel potent and selective inhibitors of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) / S. C. Köhler, M. Wiese // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, N_{2} 9. – P. 3910–3921.

387. DeMong, D. The discovery of N-((2H-Tetrazol-5-yl)methyl)-4-((R)-1-((5r,8R)-8-(*tert*-butyl)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-

1-yl)-4,4-dimethylpentyl)-benzamide (SCH 900822): a potent and selective glucagon receptor antagonist / D. DeMong, X. Dai, J. Hwa, M. Miller, S.-I. Lin, L. Kang, A. Stamford, W. Greenlee, W. Yu, M. Wong, B. Lavey, J. Kozlowski, G. Zhou, D.-Y. Yang, B. Patel, A. Soriano, Y. Zhai, C. Sondey, H. Zhang, J. Lachowicz, D. Grotz, K. Cox, R. Morrison, T. Andreani, Y. Cao, M. Liang, T. Meng, P. McNamara, J. Wong, P. Bradley, K.-I. Feng, J. Belani, P. Chen, P. Dai, J. Gauuan, P. Lin, H. Zhao // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57, № 6. – P. 2601–2610.

388. Wang, S.-B. Synthesis and evaluation of anticonvulsant and antidepressant activities of 5-alkoxytetrazolo[1,5-*c*]thieno[2,3-*e*]pyrimidine derivatives / S.-B. Wang, X.-Q. Deng, Y. Zheng, Y.-P. Yuan, Z.-S. Quan, L.-P. Guan // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 56. – P. 139–144.

389. Yuan, H. Structural modifications of (1S,3S)-3-amino-4-difluoromethylenecyclopentanecarboxylic acid, a potent irreversible inhibitor of GABA aminotransferase / H. Yuan, R. B. Silverman // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 1651–1654.

390. Yuan, H. New substrates and inhibitors of γ -aminobutyric acid aminotransferase containing bioisosteres of the carboxylic acid group: design, synthesis, and biological activity / H. Yuan, R. B. Silverman // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, No 5. – P. 1331–1338.

391. Schwarz, J. B. Carboxylate bioisosteres of pregabalin / J. B. Schwarz, N. L. Colbry, Z. Zhu, B. Nichelson, N. S. Barta, K. Lin, R. A. Hudack, S. E. Gibbons, P. Galatsis, R. J. DeOrazio, D. D. Manning, M. G. Vartanian, J. J. Kinsora, S. M. Lotarski, Z. Li, M. R. Dickerson, A. El-Kattan, A. J. Thorpe, S. D. Donevan, C. P. Taylor, D. J. Wustrow // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16, № 13. – P. 3559–3563.

392. Burgos-Lepley, C. E. Carboxylate bioisosteres of gabapentin / C. E. Burgos-Lepley, L. R. Thompson, C. O. Kneen, S. A. Osborne, J. S. Bryans, T. Capiris, N. Suman-Chauhan, D. J. Dooley, C. M. Donovan, M. J. Field, M. G. Vartanian, J. J. Kinsora, S. M. Lotarski, A. El-Kattan, K. Walters, M. Cherukury, C. P. Taylor, D. J. Wustrow, J. B. Schwarz // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16, № 9. – P. 2333–2336.

393. Попова, Е. А. Синтез и биологические свойства аминокислот и пептидов, содержащих тетразолильный фрагмент / Е. А. Попова, Р. Е. Трифонов // Успехи химии. – 2015. – Т. 84, № 9. – С. 891–916.

394. Резников, А. Н. Синтез нерацемических тетразольных аналогов ГАМК / А. Н. Резников, В. А. Островский, Ю. Н. Климочкин // Ж. орг. химии. – 2018. – Т. 54, Вып. 11. – С. 1699–1704.

395. Войтехович, С. В. Синтез новых функциональнозамещенных 1-R-тетразолов и их 5-аминопроизводных / С. В. Войтехович, А. Н. Воробьев, П. Н. Гапоник, О. А. Ивашкевич // ХГС. – 2005. – Т. 41, № 8. – С. 1174–1179.

396. Putis, S. M. Tetrazole-containing derivatives of 4-amino-3-phenylbutanoic acid / S. M. Putis, E. S. Shuvalova, V. A. Ostrovskii // Arkivoc. – 2009. – Vol. IV. – P. 64–68.

397. 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. – Vol. 110. – P. 174–184.

398. Alstermark, A. K. Synthesis and pharmacological evaluation of novel γ -aminobutyric acid type B (GABA_B) receptor agonists as gastroesophageal reflux inhibitors / A. K. Alstermark, S. R. Dinn, T. Elebring, O. Fjellström, K. Fitzpat-
rick, W. B. Geiss, J. Gottfries, P. R. Guzzo // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 14. – P. 4315–4320.

399. Lacy, B. E. Lesogaberan / B. E. Lacy, R. Chehade, M. D. Crowell // Drugs Future. – 2010. – Vol. 35, № 12. – P. 987–992.

400. Hirata, S. Facile synthesis of both enantiomers of (pyrrolidin-2-yl)phosphonate from *L*-proline / S. Hirata, M. Kuriyama, O. Onomura // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67, No 48. – P. 9411–9416.

401. 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. - Vol. 42, No 14. - P. 2713-2716.

402. 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. Kato, H. Aoyama, T. Yokomatsu // Tetrahedron: Asym. – 2013. – Vol. 24, N_{2} 24. – P. 1562–1566.

403. 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. – Vol. 51, No 96. – P. 17064–17067.

404. Amedjkouh, M. Self-reproduction of chirality on α -aminophosphonates: asymmetric synthesis of α -alkylated diethyl pyrrolidin-2-yl-phosphonate / M. Amedjkouh, K. Westerlund // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45, No 26. – P. 5175–5177.

405. Davis, F. A. Total syntheses of (+)-monomorine I and (-)-indolizidine 195B from sulfinimine-derived 3-oxo pyrrolidine 2-phosphonates / F. A. Davis, J. Zhang, Y. Wu // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, № 17. – P. 2054–2057.

406. 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. - Vol. 55, No 15. -P. 4815-4824.

407. Gray, M. D. M. Selective demethylation of phosphorus esters / M. D. M. Gray, D. J. H. Smith // Tetrahedron Lett. – 1980. – Vol. 21, № 9. – P. 859–860.

408. 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. – Vol. 92. – P. 101–107.

409. Guo, S. Highly diastereo- and enantioselective tandem reaction toward functionalized pyrrolidines with multiple stereocenters / S. Guo, Y. Xie, X. Hu, H. Huang // Org. Lett. -2011. - Vol. 13, No 20. - P. 5596-5599.

410. Goudedranche, S. Enantioselective organocatalyzed domino synthesis of sixmembered carbocycles / S. Goudedranche, W. Raimondi, X. Bugaut, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez // Synthesis. – 2013. – Vol. 45, № 14. – P. 1909– 1930.

411. Volla, C. M. R. Catalytic C–C bond-forming multi-component cascade or domino reactions: pushing the boundaries of complexity in asymmetric organocatalysis / C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, N_{2} 4. – P. 2390–2431.

412. Halimehjani, A. Z. Nitroalkenes in the synthesis of carbocyclic compounds / A. Z. Halimehjani, I. N. N. Namboothiri, S. E. Hooshmand // RSC Adv. -2014. - Vol. 4, N_{2} 59. - P. 31261–31299.

413. Bhaskararao, B. Two chiral catalysts in action: insights into cooperativity and stereoselectivity in proline and cinchona-thiourea dual organocatalysis / B. Bhaskararao, R. B. Sunoj // Chem. Sci. – 2018. – Vol. 9, № 46. – P. 8738–8747.

414. Maurya, V. Catalytic asymmetric synthesis of 3,4-disubstituted cyclohexadiene carbaldehydes: formal total synthesis of cyclobakuchiols A and C / V. Maurya, C. Appayee // Org. Lett. – 2018. – Vol. 20, № 13. – P. 4111–4115.

415. Chauhan, P. Achieving molecular complexity *via* stereoselective multiple domino reactions promoted by a secondary amine organocatalyst / P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders // Acc. Chem. Res. – 2017. – Vol. 50, № 11. – P. 2809–2821.

416. Mao, Z. Asymmetric organocatalytic cascade Michael/Michael/Henry reaction sequence: control of all stereocenters in one cyclohexane skeleton / Z. Mao, Y. Ji, Z. Xu, R. Wang // Adv. Synth. Catal. – 2012. – Vol. 354, № 8. – P. 1401–1406.

417. Chauhan, P. Asymmetric synthesis of functionalized cyclohexanes bearing five stereocenters *via* a one-pot organocatalytic Michael–Michael–1,2-addition sequence / P. Chauhan, G. Urbanietz, G. Raabe, D. Enders // Chem. Commun. – 2014. – Vol. 50, № 52. – P. 6853–6855.

418. Manzano, R. Direct experimental evidence for the epimerization of diastereoisomers in the enantioselective organocatalyzed Michael addition of acetoacetates to nitroolefins / R. Manzano, J. M. Andrés, R. Pedrosa // Synlett. – 2011. – Vol. 2011, № 15. – P. 2203–2205.

419. Ballini, R. Acidic alumina as a useful heterogeneous catalyst in the Michael reaction of β -dicarbonyl derivatives with conjugated nitroalkenes / R. Ballini, R.

Maggi, A. Palmieri, G. Sartorib // Synthesis. – 2007. – Vol. 2007, № 19. – P. 3017–3020.

420. Резников, А. Н. Синтез нерацемических полизамещенных циклогексанов на основе каскадных превращений (2*R*,3*S*)-2-ацетил-3-арил-4нитробутаноатов - аддуктов Ni(II)-катализируемого присоединения по Михаэлю / А. Н. Резников, Е. А. Сиднин, Ю. Н. Климочкин // Ж. орг. химии. – 2013. – Т. 49, Вып. 11. – С. 1523–1526.

421. Volla, C. M. R. Catalytic C–C bond-forming multi-component cascade or domino reactions: pushing the boundaries of complexity in asymmetric organocatalysis / C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, N_{2} 4. – P. 2390–2431.

422. Chauhan, P. Achieving molecular complexity *via* stereoselective multiple domino reactions promoted by a secondary amine organocatalyst / P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders // Acc. Chem. Res. -2017. - Vol. 50, No 11. - P. 2809-2821.

423. Enders, D. Control of six contiguous stereocenters in an asymmetric organocatalytic one-pot Michael/Michael/Aldol addition sequence / D. Enders, G. Urbanietz, E. Cassens-Sasse, S. Keeß, G. Raabea // Adv. Synth. Catal. – 2012. – Vol. 354, № 8. – P. 1481–1488.

424. Li, L. Design, synthesis, and evaluation of 2-piperidone derivatives for the inhibition of β -amyloid aggregation and inflammation mediated neurotoxicity / L. Li, M. Chen, F.-C. Jiang // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – Vol. 24, No 8. – P. 1853–1865.

425. Liu, H. Synthesis of polysubstituted 2-piperidinones *via* a Michael addition/nitro-Mannich/lactamization cascade / H. Liu, Z. Zhou, Q. Sun, Y. Li, J. Liu, P. Yan, D. Wang, C. Wang // ACS Comb. Sci. – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 366– 371.

426. Liu, H. One-pot synthesis of polysubstituted 2-piperidinones from aromatic aldehydes, nitromethane, ammonium acetate, and dialkyl malonates / H. Liu, Q. Sun, Z. Zhou, J. Liu, J. Yang, C. Wang // Monatsh. Chem. – 2013. – Vol. 144, N_{2} 7. – P. 1031–1041.

427. Сиднин, Е. А. Синтез хиральных 5-нитро-2-оксо-4,6-диарилпиперидин-3-карбоксилатов / Е. А. Сиднин, А. Н. Резников, В. А. Ширяев, Ю. Н. Климочкин // Ж. орг. химии. – 2014. – Т. 50, Вып. 11. – С. 1594–1598.

428. Reznikov, A. N. β-Keto phosphonates in the Ni(II) catalyzed asymmetric Michael addition. Convenient route to the chiral polysubstituted tetrahydropyrans / A. N. Reznikov, D. S. Nikerov, A. E. Sibiryakova, Yu. N. Klimochkin // Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 115-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова (Казань, 2018): тезисы докладов. - Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2018. – С. 152.

429. Buckwold, V. E. Bovine viral diarrhea virus as a surrogate model of hepatitis C virus for the evaluation of antiviral agents / V. E. Buckwold, B. E. Beer, R. O. Donis // Antivir. Res. -2003. - Vol. 60, No 1. - P. 1–15.

430. Luscombe, C. A. A novel hepatitis C virus p7 ion channel inhibitor, BIT225, inhibits bovine viral diarrhea virus in vitro and shows synergism with recombinant interferon-alpha-2b and nucleoside analogues / C. A. Luscombe, Z. Huang, M. G. Murray, M. Miller, J. Wilkinson, G. D. Ewart // Antivir. Res. – 2010. – Vol. 86, No 2. – P. 144–153.

431. Largo, E. Pore-forming activity of pestivirus p7 in a minimal model system supports genus-specific viroporin function / E. Largo, D. P. Gladue, N. Huarte, M. V. Borca, J. L. Nieva // Antivir. Res. – 2014. – Vol. 101. – P. 30–36.

432. Shiryaev, V. A. Molecular design, synthesis and biological evaluation of cage compound-based inhibitors of hepatitis C virus p7 ion channels / V. A. Shiryaev, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, N. I. Bormotov, O. A. Serova, L. N. Shishkina, M. R. Baimuratov, K. M. Bormasheva, Y. A. Gruzd, E. A. Ivleva, M. V. Leonova, A. V. Lukashenko, D. V. Osipov, V. A. Osyanin, A. N. Reznikov, V. A. Shadrikova, A. E. Sibiryakova, I. M. Tkachenko, Yu. N. Klimochkin // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – Vol. 158. – P. 214–235.

433. Furniss, B. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5th Ed. / B. Furniss, A. Hannaford, P. Smith, A. Tatchell. – London : Longman Science & Technical, 1989. – P. 1035.

434. Trost, B. M. Asymmetric Friedel–Crafts alkylation of pyrroles with nitroalkenes using a dinuclear zinc catalyst / B. M. Trost, C. Müller // J. Am. Chem. Soc. $-2008. - Vol. 130, N_{2} 8. - P. 2438-2439.$

435. Benhaoua, H. Cycloadditions dipolaires 1,3 aux derives nitres α ethyleniques, acetyleniques potentiels. I. Reaction avec des ylures d'azomethine. Orientation et stereochimie de la cycloaddition / H. Benhaoua, J.-C. Piet, R. Danion-Bougot, L. Toupet, R. Carrie // Bull. Chem. Soc. France. – 1987. – Vol. 2. – P. 325–338.

436. Пат. РФ 2673461 С2 Российская Федерация, МПК С07С 201/12, С07С 205/03, С07С 205/15, С07С 205/40. Способ получения 4-метил-1нитропентена-1 / А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин. - № 2016149112 ; заявл. 14.12.2016 ; опубл. 27.11.2018, Бюл. № 33. 437. Hirao, T. Stereoselective synthesis of vinylphosphonate / T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa // Tetrahedron Lett. – 1980. – Vol. 21, № 37. – P. 3595–3598.

438. Truce, W. The copper-catalyzed addition of arenesulfonyl chlorides to conjugated dienes, trienes, and phenylacetylene / W. Truce, C. Goralski, L. Christensen, R. Bavry // J. Org. Chem. – 1970. – Vol. 35, № 12. – P. 4217–4220.

439. Мин, Р. С. Гомолитическое оксоалкилирование фурана, α-метилфурана и тиофена / Р. С. Мин, В. С. Аксенов, М. Г. Виноградов, Г. И. Никишин // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1981. – Т. 30, № 10. – С. 2315–2320.

440. Macco, A. A. 2-(2-Imidazolyl)acetophenones. Preparation and some reactions / A. A. Macco, E. F. Godefroi, J. J. M. Drouen // J. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40, N_{2} 2. – P. 252–255.

441. De Silva, H. I. Reactions of keto-enol tautomers of 2-thiazolyl-, 2-oxazolyl-, 2-benzoxazolyl-, or 2-benzothiazolyl-1-phenylethenols with α , β -alkynyl esters: Syntheses of highly functionalized fused-ring heterocycles / H. I. De Silva, W. P. Henry, C. U. Pittman Jr. // Synthesis. – 2012. – Vol. 44, No 21. – P. 3337–3352.

442. Roth, B. Phenacylpyrimidines / B. Roth, J. M. Smith // J. Am. Chem. Soc. – 1949. – Vol. 71, № 2. – P. 616–617.

443. Крылов, А. С. 5-Фенил-2*Н*-тетразол-2-илметилкетоны в синтезе тетразолилалканолов и тетразолил(гидрокси)алкилфосфонатов / А. С. Крылов, А. В. Догадина, Р. Е. Трифонов // Ж. орг. химии. – 2014. – Т. 50, Вып. 6. – С. 907– 909.

444. Dias, R. M. P. Catalyst-free insertion of sulfoxonium ylides into aryl thiols. A direct preparation of β -keto thioethers / R. M. P. Dias, A. C. B. Burtoloso // Org. Lett. – 2016. – Vol. 18, No 12. – P. 3034–3037.

445. Katritzky, A. R. Novel and efficient insertions of carbons carrying O-, S-, and N-linked substituents: synthesis of α -alkoxyalkyl, α -(alkylthio)alkyl, and α -(carbazol-9-yl)alkyl ketones / A. R. Katritzky, L. Xie, L. Serdyuk // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, No 21. – P. 7564–7570.

446. Arisawa, M. Rhodium-catalyzed methylthio transfer reaction between ketone α -positions: reversible single-bond metathesis of C–S and C–H bonds / M. Arisawa, K. Suwa, M. Yamaguchi // Org. Lett. – 2009. – Vol. 11, No 3. – P. 625–627.

447. Katrun, P. *o*-Iodoxybenzoic acid (IBX) - iodine mediated one-pot deacylative sulfonylation of 1,3-dicarbonyl compounds: a synthesis of β -carbonyl sulfones / P. Katrun, T. Songsichan, D. Soorukram, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, C. Kuhakarn // Synthesis. – 2017. – Vol. 49, No 5. – P. 1109–1121.

448. Yang, J. Multicomponent reactions of β -ketosulfones and formaldehyde in a bio-based binary mixture solvent system composed of meglumine and gluconic acid aqueous solution / J. Yang, H. Li, M. Li, J. Peng, Y. Gu // Adv. Synth. Cat. – 2012. – Vol. 354, No 4. – P. 688–700.

449. Enders, D. Dual secondary amine/N-heterocyclic carbene catalysis in the asymmetric Michael/cross-benzoin cascade reaction of β -oxo sulfones with enals / D. Enders, A. Grossmann, H. Huang, G. Raabe // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 23. – P. 4298–4301.

450. Bartlett, P. A. Synthesis of acetylenes from carboxylic acid derivatives *via* .beta.-keto sulfones / P. A. Bartlett, F. R. Green III, E. H. Rose // J. Am. Chem. Soc. – 1978. – Vol. 100, № 15. – P. 4852–4858.

451. Kunieda, N. Kinetic studies on the acid-catalyzed Pummerer reaction of α -(methylsulfinyl)acetophenones / N. Kunieda, Y. Fujiwara, A. Suzuki, M. Kinoshita // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 1983. – Vol. 16, No 1-2. – P. 223–232.

452. Russell, G. A. β-Keto Sulfoxides. II. Transformations giving sulfur-free products / G. A. Russell, G. J. Mikol // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – Vol. 88, N 23. – P. 5498–5503.

453. Hajipour, A. R. An easy and efficient method for cleavage of carbon-nitrogen double bonds under non-aqueous and neutral conditions / A. R. Hajipour, N. Mahboubghah // Synth. Commun. – 1998. – Vol. 28, № 17. – P. 3143–3149.

454. Hajipour, A. R. 1-Benzyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane periodate: a mild and efficient oxidant for the cleavage of oxime double bonds under anhydrous conditions / A. R. Hajipour, N. Mahboubghah // J. Chem. Res. – Part S. – 1998. – Vol. 3. – P. 122–123.

455. Alakonda, L. Copper(I) catalysis: synthesis of N,N'-diarylated and N-aryl,N'-formylated chiral C_2 -symmetric diamines / L. Alakonda, M. Periasamy // J. Organomet. Chem. – 2009. – Vol. 694, № 24. – P. 3859–3863.

Автор выражает благодарность своему научному консультанту – доктору химических наук, профессору Юрию Николаевичу Климочкину за всестороннюю поддержку и полезные советы на всех этапах выполнения диссертационной работы, д.х.н., проф. В.А. Осянину за ценные замечания по работе, доцентам Е.В. Головину и М.Р. Баймуратову за выполнение спектральных исследований полученных соединений, своим соавторам – проф., д.х.н. В.А. Островскому, доценту, к.х.н. В.Б. Рыбакову, доценту, к.х.н. В.А. Ширяеву, А.Э. Сибиряковой, Е.А. Сиднину за плодотворное сотрудничество.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Письмо АО «Олайнфарм» об апробации опытно-промышленных технологий (*R*)-фенилпирацетама и (*R*)-фенибута



Акционерное общество "Олайнфарм" Единый регистрационный № 40003007246 Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия

+37167013705
∞ olainfarm@olainfarm.com
www.olainfarm.com

15.08.201 9.12/1386

Первому проректору – проректору по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет, проф., д.т.н. Ненашеву М.В.

Уважаемый Максим Владимирович!

Настоящим сообщаем, что по разработанным в ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» научных основам каталитического асимметрического синтеза фармацевтических субстанций, в соответствии с договором №2009-29/28 от 1 мая 2009 г, на АО «Олайнфарм» в 2011-2012 гг были разработаны и успешно апробированы опытно-промышленные технологии для получения хиральных активных фармацевтических веществ R-фенилпирацетама и R-фенибута. Качество полученных субстанций соответствовало требованиям IСН и европейской фармакопее.

Директор департамента развития АО «Олайнфарм»



