

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Агламазова Ольга Ильинична

**Электрохимическое создание / раскрытие циклопропанового
фрагмента в составе хиральных шиффовых комплексов Ni(II):
путь к новым неприродным аминокислотам**

1.4.3. – Органическая химия

1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Диссертация подготовлена на кафедре органической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Научные руководители – *Магдесиева Татьяна Владимировна, доктор химических наук, профессор*

Левицкий Олег Александрович, кандидат химических наук

Официальные оппоненты – *Кочетков Константин Александрович – доктор химических наук, доцент, ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН», главный научный сотрудник, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений*

Ковалёв Владимир Васильевич – доктор химических наук, профессор, МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, кафедра химии нефти и органического катализа, главный научный сотрудник

Ройтерштейн Дмитрий Михайлович – кандидат химических наук, доцент, ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН», лаборатория органических и металл-органических азот-кислородных систем № 9, старший научный сотрудник

Защита диссертации состоится «10» апреля 2024 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/014.1/2911>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.1,
кандидат химических наук

О.А. Малошицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Синтетические методы, основанные на концепции донорно-акцепторных циклопропанов, находят широкое практическое применение. Раскрытие трехчленного цикла под действием кислот Льюиса приводит к цвиттер-ионным интермедиатам, спектр реакционной способности которых весьма широк. Альтернативой «химическому раскрытию» донорно-акцепторных циклопропанов (или скорее дополнением и расширением этой концепции) может служить электрохимическое раскрытие циклопропанов, имеющих редокс-активные (электрофорные) заместители, донорность/акцепторность которых можно менять или усиливать путем электрохимического окисления/восстановления. Анодное и/или катодное раскрытие циклопропана приводит к ион-радикальным частицам, т.е. принципиально иным интермедиатам по сравнению с раскрытием донорно-акцепторных циклопропанов в присутствии кислот Льюиса. В связи с этим, спектр последующих превращений образовавшихся интермедиатов будет иным, что позволит существенно расширить арсенал доступных синтетических методов. Электрохимические методы могут быть весьма эффективны не только применительно к раскрытию циклопропанового кольца, но и для его создания, предоставляя широкие возможности для активации реагентов, совместимые с требованиями «зеленой химии». Это особенно важно при синтезе лекарственных и биоактивных препаратов. Вышесказанное подчеркивает актуальность и практическую значимость реализации данной концепции.

Если речь идет о синтезе лекарственных препаратов, в частности, о производных функционализированных аминокислот, остро встает вопрос и о стереоселективности разрабатываемых превращений. Одним из способов решения этой проблемы является введение аминокислоты в координационную сферу иона металла в виде хирального основания Шиффа, так, чтобы α -углеродный атом аминокислоты был включён в циклопропан. Комплекс играет роль хиральной и одновременно электрофорной группы, обеспечивая возможность стереонаведения и электрохимической активации трёхчленного цикла. Такая комбинация открывает широкие синтетические возможности для функционализации аминокислот, поэтому разработка новых подходов к созданию оптически чистых хиральных соединений в рамках предложенной концепции является актуальной задачей.

Степень разработанности темы

Предлагаемая идея электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов ранее не была таким образом ни сформулирована, ни

экспериментально проверена. Несколько лет назад в нашей научной группе было предложено сочетать известный метод стереоселективной функционализации аминокислот путем ее введения в координационную сферу иона металла в виде хирального основания Шиффа с направленной электрохимической активацией определенных участков молекулы, что позволило существенно расширить синтетические возможности метода. Однако ни циклопропанирование аминокислот, ни последующее раскрытие трехчленного цикла в рамках этого подхода не изучались.

Примеры раскрытия циклопропанового цикла в условиях электрохимической активации известны, однако они немногочисленны и носят частный характер. Они имеют общую особенность: окисление/восстановление электрофорной группы, связанной с циклопропановым фрагментом, даёт сильно локализованные ион-радикалы, плотность неспаренного электрона в которых сосредоточена на атоме, непосредственно связанном с циклопропановым фрагментом. Такие системы претерпевают раскрытие вне зависимости от природы других заместителей в циклопропане. Таким образом, имеющиеся в литературе немногочисленные случаи электрохимического раскрытия циклопропанового цикла по своей природе не аналогичны концепции донорно-акцепторных циклопропанов, а более близки к известному явлению раскрытия циклопропилметильных радикалов, используемому в методе «радикальных часов» для изучения механизмов реакций.

Цель работы: разработка методов стереонаправленного α,α -циклопропанирования аминокислот в составе хиральных редокс-активных Шиффовых комплексов Ni(II) и последующего электрохимического раскрытия трехчленного цикла для реализации многостадийной one-pot функционализации аминокислот.

Задачи исследования: 1) разработка фундаментальных критериев, определяющих выбор оптимального стереоиндуктора; 2) сравнительный анализ методов химического и электрохимического циклопропанирования с точки зрения эффективности и стереоселективности; 3) синтез и вольтамперометрическое исследование производных новых циклопропанированных аминокислот; 4) электрохимическое раскрытие трехчленного цикла и последующая функционализация электрофильными и нуклеофильными реагентами; 5) изучение потенциала предложенной методологии для создания оптически-чистых хиральных соединений.

Объекты исследования: производные аминокислот в составе хиральных Шиффовых комплексов Ni(II).

Предмет исследования: методы стереонаправленного синтеза α,α -циклопропанированных аминокислот в составе хиральных Шиффовых комплексов и изучение синтетических возможностей их электрохимического раскрытия.

Научная новизна работы: 1. Предложена методология электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов, основанная на введении хиральных электрофорных групп, донорность/акцепторность которых можно менять или усиливать путем электрохимического окисления/восстановления. 2. Предложены фундаментальные критерии качественной и количественной оценки эффективности хиральных темплат. 3. Впервые реализован электрохимический вариант стереоселективного циклопропанирования по Кори-Чайковскому. 4. Получены в виде индивидуальных диастереомеров 14 Шиффовых комплексов циклопропанированных аминокислот (большинство из них – впервые). 5. Показаны синтетические возможности электрохимического раскрытия циклопропанового кольца в составе Шиффовых комплексов с последующей реакцией с электрофилами/нуклеофилами. 6. Выделены в виде индивидуальных стереоизомеров ранее неописанные β -малонилзамещенные паратоллицистеин и пара-трифторметилфениламиноаланин.

Теоретическая и практическая значимость: Показана перспективность сочетания электрохимического расширения концепции донорно-акцепторных циклопропанов и принципа наведения хиральности в координационной сфере металла. Введение аминокислоты в состав Шиффова комплекса создает оптимальный баланс между ковалентным связыванием субстрата (которое сохраняет реакционную способность кислоты, но при этом предотвращает ее редокс-деструкцию) и нековалентными взаимодействиями в координационной сфере металла, определяющими эффективность стереоиндукции. На основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов сформулированы комплексные критерии, определяющие эффективность хиральных темплат. Полученные фундаментальные данные не только легли в основу целого ряда разработанных синтетических электрохимически активируемых протоколов, приводящих к новым производным аминокислот в составе Шиффовых комплексов, но и будут полезны при разработке других синтетических протоколов, основанных на предложенной методологии.

Широкое использование квантово-химических расчетов при анализе механизма реакций позволило выявить ключевые структурные факторы, определяющие стереохимический результат реакции. Эти данные будут полезны для разработки методов стереонаправленного синтеза циклопропанированных соединений с заданной конфигурацией α - и β -стереоцентров.

Расширение круга природных аминокислот и их выделение в виде индивидуальных стереоизомеров представляет большой практический интерес, поскольку этот класс соединений широко используется в фармацевтической и пищевой промышленности.

Методология диссертационного исследования заключалась:

- в широком использовании электрохимических методов для активации реагентов, изучения редокс-свойств синтезированных циклопропанированных комплексов для определения наиболее перспективных объектов для реализации электрохимического раскрытия трехчленного цикла и последующей функционализации электрофильными и нуклеофильными реагентами;
- проведении электрохимического и химического синтеза;
- хроматографическом разделении и анализе состава и стереохимии образующихся производных аминокислот методами HRMS, ЯМР (включая 2D методики), PCA;
- использовании квантово-химических расчетов для понимания механизмов реакций и особенностей стереонаведения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Электрохимическое расширение концепции донорно-акцепторных циклопропанов позволяет проводить стереонаправленную многостадийную функционализацию аминокислот в составе хиральных редокс-активных комплексов;
2. Катодная активация электрофорного заместителя в циклопропановом кольце приводит к раскрытию цикла при наличии в циклопропане акцепторных групп;
3. Квантово-химический анализ и визуализация нековалентных взаимодействий в координационной сфере Ni(II) позволяет выявить причину стереонаведения для термодинамически контролируемых реакций;
4. Электрохимический вариант реакции Кори-Чайковского приводит преимущественно к (*S,R,транс*)-изомеру α,α -циклопропанированных аминокислот в составе Шиффовых комплексов Ni(II) (если заместитель находится в исходном дегидроаланиновом комплексе) и к (*S,S,цис*)-изомеру (если заместитель находится в илиде).
5. Катодное электрохимическое раскрытие трехчленного цикла в α,α -циклопропанированных аминокислотах с использованием магниевого или цинкового анода приводит к селективному получению замещенных α,β -дегидро- α -аминокислот в составе Шиффовых комплексов Ni(II).
6. Восстановительное раскрытие циклопропанового фрагмента и последующая стереонаправленная реакция с S- и N-нуклеофилами приводит к производным цистеина и β -ариламино-содержащим неприродным α -аминокислотам в составе Шиффовых комплексов Ni(II); *de* достигает 87%.
7. Новые β -арилтио- и β -ариламино- α -аминокислоты с двумя заданными стереоцентрами могут быть выделены в цвиттер-ионном виде из соответствующих Шиффовых комплексов Ni(II).

Личный вклад автора заключался в разработке методик и синтезе целевых веществ, обработке и анализе полученных экспериментальных данных.

Публикации. По материалам работы опубликовано четыре статьи в высокорейтинговых научных журналах (из них три – в журналах уровня Q1), индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), одни тезисы доклада на международной конференции.

Апробация результатов. Основные результаты были представлены на международной конференции «The 72nd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry» (2021 г.).

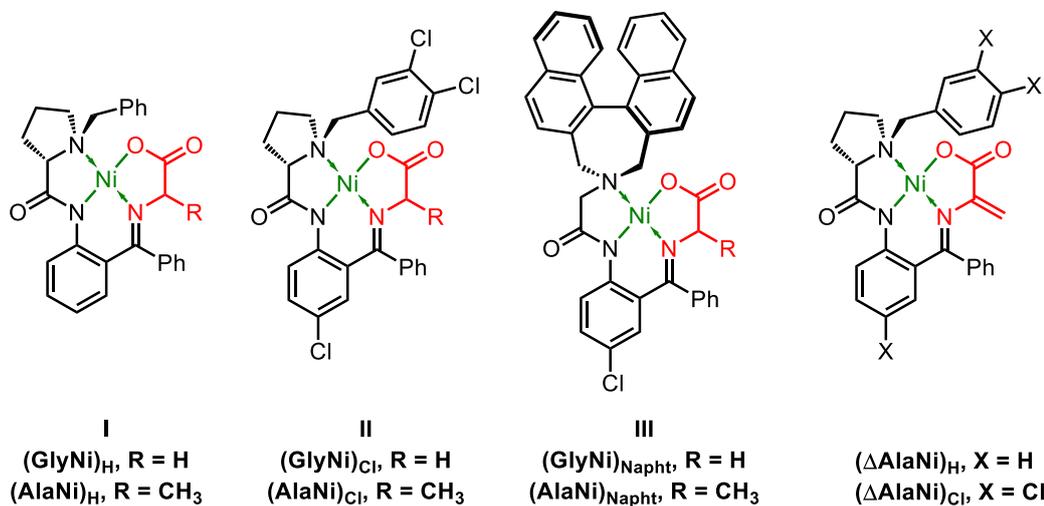
Структура и объем работы. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка используемой литературы. Работа изложена на 150 страницах, содержит 71 схему, 25 рисунков, 11 таблиц. Список используемой литературы содержит 146 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Сравнительный анализ хиральных стереоиндукторов для синтеза аминокислот в составе комплексов Ni(II)

При проведении стереоселективного электросинтеза в координационной сфере хиральных металлокомплексов одним из ключевых моментов является правильный выбор стереоиндуктора, являющегося одновременно и электрофорной группой. Удобной хиральной редокс-активной платформой для электрохимической модификации аминокислот являются Ni комплексы оснований Шиффа аминокислот с хиральным стереоиндуктором на основе N-бензилпропиламинобензофенона **I** и его аналогов **II**, **III** (Схема 1).

Схема 1:



В настоящей работе в качестве исходных соединений использованы глициновые и дегидроаланиновые производные с хиральными стереоиндукторами **I–III** (схема 1). Депротонированная форма глициновых комплексов проявляет нуклеофильные свойства, а дегидроаланиновые комплексы – электрофильные (акцепторы Михаэля), что позволяет проводить модификацию аминокислотного фрагмента полярными реагентами обоих типов. Сначала была исследована стабильность глициновых комплексов в разных редокс-состояниях, что необходимо для понимания редокс-химии комплексов, замещённых по α -положению. На примере глициновых производных типа **I–III** нами проведён детальный сравнительный анализ эффективности стереоиндукторов; изучена природа стереонаведения в реакциях с участием этих комплексов. Предложен электрохимический способ оценки нуклеофильности депротонированных форм трёх исследуемых глициновых комплексов.

1.1. Вольтамперометрическое тестирование возможности проведения редокс-активируемой функционализации комплексов

Никелевые комплексы производных глицина с разными стереоиндукторами **I–III** можно рассматривать как редокс-активные молекулярные платформы. Окисление или восстановление комплекса-платформы позволяет настраивать электронную плотность в области боковой цепи аминокислоты для последующих химических или электрохимических превращений. Необходимым условием возможности селективной реализации электрохимических превращений по боковой цепи аминокислоты является редокс-стабильность самой платформы (иначе после переноса электрона химические реакции пойдут по фрагментам стереоиндуктора). Поэтому сначала были исследованы глициновые производные $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$.

Электрохимическое исследование показало, что в катодной области все три глициновых комплекса ведут себя одинаково: анион-радикал устойчив, восстановление затрагивает атом никеля и π -связь $\text{C}=\text{N}$ (в меньшей степени). Качественное отличие состоит лишь в том, что комплексы со стереоиндуктором **II** восстанавливаются легче ввиду акцепторности атомов хлора (Схема 2). Таким образом, все комплексы пригодны для реализации катодно-активируемых реакций по боковой цепи аминокислотного фрагмента.

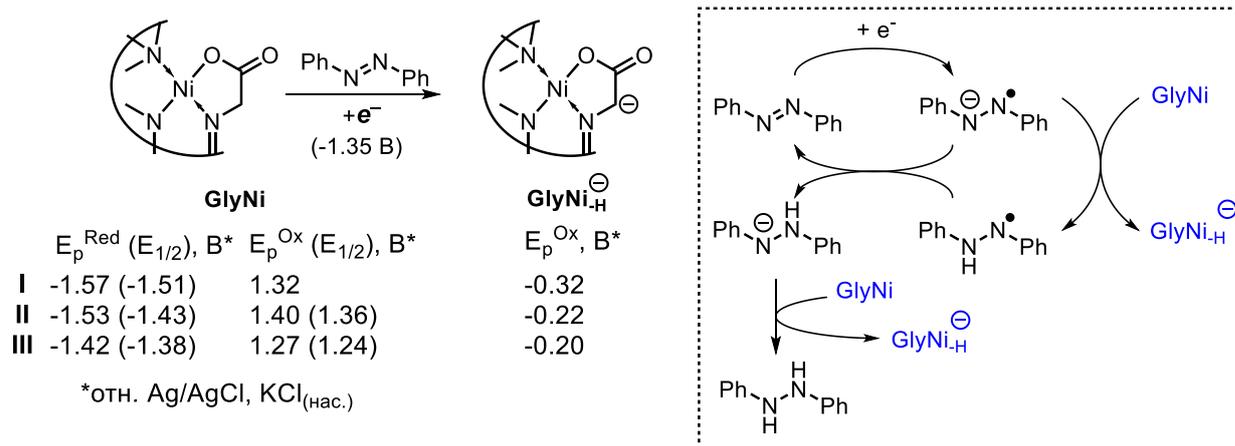
В анодной области потенциалов глициновые комплексы с индукторами **I–III** ведут себя принципиально по-разному. Родоначальный комплекс $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$ претерпевает после окисления быструю димеризацию по фениленовому фрагменту лиганда, тогда как введение атома хлора в положение, по которому идёт димеризация [Organometallics, 2014, 33, 4639–4654], полностью подавляет этот процесс. Таким образом, для анодной активации

заместителей в аминокислотном фрагменте подходят только комплексы с хлорированными индукторами **II** и **III**.

1.2. Сравнение реакционной способности депротонированных глициновых комплексов

Глициновые комплексы, депротонированные по α -атому углерода, широко используются как C-нуклеофилы в синтезе функционализированных аминокислот. Нами впервые проведена электрохимическая оценка реакционной способности депротонированных комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ со стереоиндукторами **I–III** путем их количественного электрохимического депротонирования с помощью электрогенерируемого основания (EGB) – анион-радикала азобензола (см. схему 2) и последующего измерения потенциала окисления аниона (Табл.1). Наиболее легко окисляется, и соответственно, наиболее реакционноспособным является анион комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$; активность депротонированных комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ заметно ниже – потенциалы их окисления аноднее на 100 и 120 мВ, соответственно.

Схема 2:



Потенциалы окисления в ряду близких по структуре анионов могут служить удобной сравнительной оценкой их нуклеофильности или основности. Полученные данные будут полезны для анализа стереохимического результата реакций депротонированных глициновых комплексов с электрофилами. Так, в случае стереоиндукторов **II** и **III** термодинамический контроль стереоселективности должен достигаться быстрее и в более мягких условиях, чем в случае индуктора **I**: их меньшая нуклеофильность замедляет реакцию с электрофилом, а бóльшая кислотность увеличивает скорость эпитимеризации продукта избытком основания.

1.3. Квантово-химический анализ нековалентных взаимодействий в координационной сфере Ni(II)

Как показано в разделе 1.2, термодинамический контроль в реакциях депротонированных комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ должен достигаться легче, чем в

случае классического комплекса (**GlyNi**)_H. Важным фундаментальным вопросом, до сих пор окончательно не решённым в литературе, является вопрос о механизме стереонаведения в условиях термодинамического контроля: почему диастереомерные комплексы с разной конфигурацией α -стереоцентра аминокислотного фрагмента, существенно отличаются по термодинамической стабильности. Современные воззрения по этому вопросу отводят ведущую роль в механизме «передачи стереохимической информации» путем π -стэкинга между фениленовым и бензильным фрагментами комплекса. Нами на основании квантово-химического анализа нековалентных взаимодействий (на примере простейших аланиновых комплексов (**AlaNi**), Схема 1) впервые было детально показано, как это π -стэкинговое взаимодействие влияет на термодинамическую стабильность диастереомерных комплексов. Для этого нами был применён метод, основанный на построении изоповерхностей приведённого градиента электронной плотности [JACS, 2010, 132, 6498–6506], который позволяет визуализировать различные типы нековалентных взаимодействий в координационной сфере металла (стерическое отталкивание, π - π стэкинг, дисперсионные взаимодействия, водородные связи и т.п.). Полученные визуальные «карты» нековалентных взаимодействий показали существенные различия как между α -(*R*)- и (*S*)-изомерами, так и между комплексами с различными стереоиндукторами (Рис. 1).

В комплексах со стереоиндукторами **I** и **II** π -стэкинг между бензильным и фениленовым фрагментами комплекса является причиной некопланарности плоскостей координации Ni и фениленового фрагмента. В комплексах с (*R*)-конфигурацией α -стереоцентра эта некопланарность приводит к невыгодному стерическому отталкиванию между фенильным кольцом и орто-протоном фениленового фрагмента (рис. 1), которое может быть уменьшено за счет потери выгодного π -стэкинга, когда фениленовое кольцо оказывается в плоскости координации никеля (как это происходит в комплексе (**AlaNi**)_H). В (**AlaNi**)_{Cl} π -стэкинговое взаимодействие сильнее, комплекс более конформационно «жесткий», что не позволяет уменьшить невыгодное стерическое отталкивание и дестабилизирует α -(*R*)-изомер. Соответственно, разница в термодинамической стабильности α -(*S*)- и α -(*R*)-диастереомеров должна быть более значительной для комплекса (**AlaNi**)_{Cl}, чем (**AlaNi**)_H. Следовательно, для комплексов со стереоиндуктором **II** можно ожидать большей стереоселективности в случае термодинамического контроля, что и было подтверждено квантовохимическим расчётом их относительных энергий (разницы в энергиях для (*S*)- и (*R*)-диастереомеров комплексов (**AlaNi**)_H и (**AlaNi**)_{Cl} составляют 2.4 и 3.7 ккал/моль).

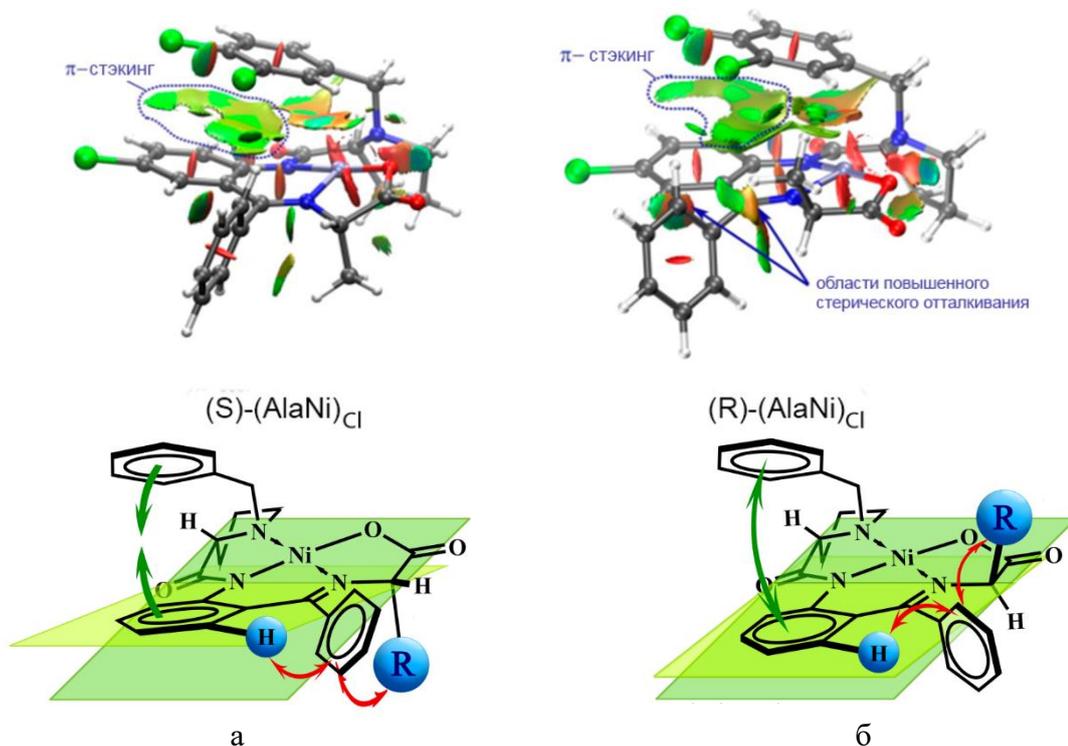


Рис. 1. Визуализация нековалентных взаимодействий в (S) - $(AlaNi)Cl$ (а, вверху) и (R) - $(AlaNi)Cl$ (б, вверху). Схема ключевых взаимодействий (а и б, внизу).

Для бинафтильного комплекса $(AlaNi)_{Napht}$ различия между диастереомерами гораздо менее существенны. Никаких различий в нековалентных взаимодействиях для диастереомеров, связанных с наличием в стереоиндукторе осевой хиральности, найдено не было. Рассчитанная существенно меньшая (1.5 ккал/моль) разница в относительной стабильности диастереомерных комплексов с индуктором **III** полностью согласуется с выводами на основе анализа нековалентных взаимодействий.

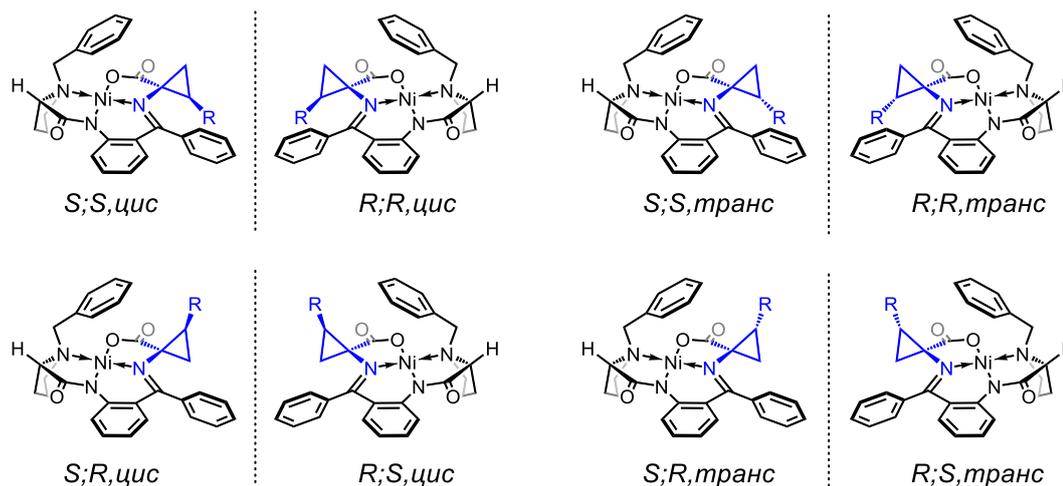
Таким образом, сделанное в литературе предположение, что именно наличие стэкинга между бензильной группой и фениленовым фрагментом обеспечивает стереоселективность реакций с участием комплексов в условиях термодинамического контроля, было подтверждено нами методами квантовой химии. Впервые установлено, что передача этого влияния осуществляется через посредство стерического отталкивания фениленового фрагмента и фенильного заместителя, с одной стороны, и фенильного заместителя и боковой цепи аминокислотного фрагмента, с другой стороны. На основании полученных данных можно ожидать, что эффективность стереоиндукторов для термодинамически контролируемых реакций в координационной сфере Ni(II) меняется так: **II** > **I** >> **III**.

Таким образом, сравнение темплат **I–III** на примере глициновых комплексов позволяет сделать следующие выводы: по реакционной способности (нуклеофильности) депротонированные глициновые комплексы составляют следующий ряд: **I** > **II** > **III**; а по эффективности стереонаведения (в условиях термодинамического контроля) последовательность иная: **II** > **I** >> **III**.

2. Стереонаправленное α,α -циклопропанирование аминокислот в координационной сфере комплексов Ni(II)

Как видно из раздела 1, стереоиндукторы **I** и **II** кажутся наиболее перспективными, поэтому они и были выбраны для изучения циклопропанирования комплексов Ni(II). При обсуждении стереохимии циклопропановых комплексов используется следующая система обозначений (схема 3):

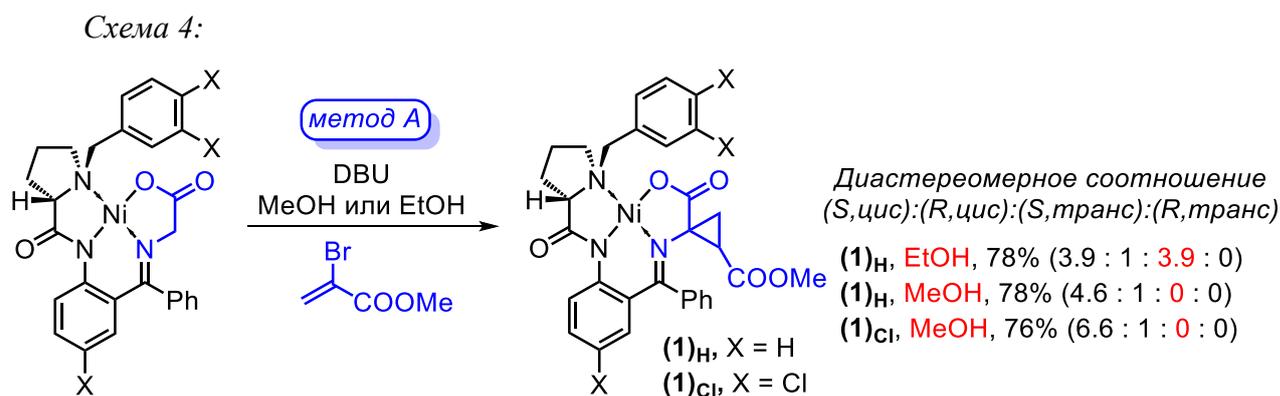
Схема 3:



В настоящей работе реализовано три разных подхода к созданию трёхчленного цикла: с использованием электрофильных дегидроаланиновых (ΔAlaNi) и нуклеофильных депротонированных глициновых (GlyNi-H) комплексов.

2.1. Циклопропанирование глицина в составе хирального комплекса Ni(II)

В литературе описан метод синтеза циклопропанированных комплексов никеля с индуктором **I**, основанный на присоединении карбанионов глицинового комплекса к эфиру α -бромакриловой кислоты с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением (метод А, схема 4). Неожиданно оказалось, что замена растворителя из литературной методики (этанола) на метанол позволяет сильно улучшить стереоселективность реакции, при этом суммарный выход диастереомерных циклопропаносодержащих продуктов (80%) сохраняется. Конфигурация стереоцентров у циклопропанового фрагмента была определена с помощью методов двумерной спектроскопии ЯМР (полное отнесение сигналов выполнено с помощью двумерных спектров HMBC и HSQC, а стереохимическая конфигурация установлена при помощи двумерных спектров NOESY). Некоторые циклопропанированные комплексы были охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2).



При проведении реакции в этаноле образуется эквимольное соотношение (*S*,*цис*)- и (*S*,*транс*)-изомеров, наряду с небольшим количеством (*R*,*цис*)-диастереомера. При проведении реакции в метаноле образуется только два диастереомера, причем (*S*,*цис*)-диастереомер образуется с гораздо большей селективностью. Минорный изомер, как и раньше, представляет собой (*R*,*цис*)-диастереомер, а (*S*,*транс*)-диастереомер не образуется. При использовании хлорированного стереоиндуктора **II**, как и ожидалось (см. раздел 1.3), соотношение (*S*,*цис*)- / (*R*,*цис*)-диастереомеров возросло: с 4.6 : 1 до 6.6 : 1.

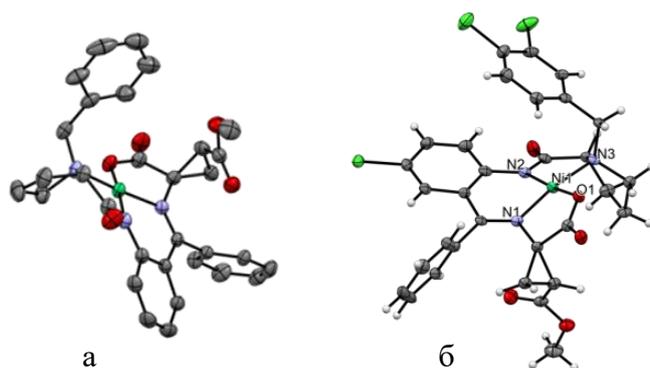
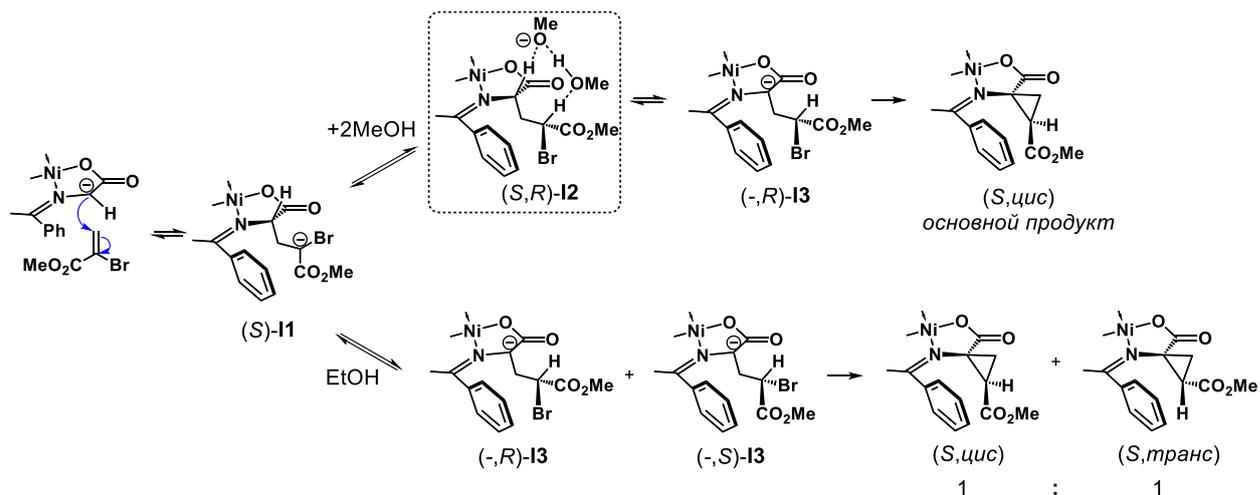


Рис. 2. Данные РСА для циклопропанированных комплексов (*R*,*цис*)-(**1**)_H (а) и (*S*,*цис*)-(**1**)_{Cl} (б).

Общее количество диастереомеров с (*S*)-конфигурацией α-стереоцентра ((*S*,*цис*)- и (*S*,*транс*)-изомеры) примерно одинаково как в этаноле (69-70%), так и в метаноле (64-66%). Следовательно, растворитель влияет на конфигурацию β-стереоцентра, т.е. образование β-стереоцентра в метаноле происходит более стереоселективно.

Квантово-химические расчёты позволили выявить важную роль растворителя на стадии переноса протона от α-С атома к будущему β-стереоцентру (конфигурация β-стереоцентра задаётся именно на этой равновесной стадии). На этой стадии образуется интермедиат, содержащий систему водородных связей (интермедиат **12** на Схеме 5). Из четырёх возможных стереоизомерных интермедиатов наиболее термодинамически стабильным является изомер, изображённый на схеме 5, что и определяет конфигурацию основного циклопропанированного продукта реакции.

Схема 5:



Таким образом, значительная разница в энергиях метанол-содержащих диастереомерных интермедиатов **I2** ((*S,R*)-**I2** – 0 ккал/моль, (*R,S*)-**I2** – 3.3 ккал/моль, (*S,S*)-**I2** – 4.1 ккал/моль, (*R,R*)-**I2** – 5.5 ккал/моль) является причиной стереоселективности процесса. Образование подобных циклических интермедиатов, содержащих этанол, затруднено, поскольку более объемная этильная группа в конформационно ограниченном циклическом интермедиате будет испытывать существенно большее стерическое отталкивание со стороны фенильного фрагмента комплекса. В этаноле протонирование γ -атома углерода практически равновероятно с обеих сторон карбанионного центра, что делает процесс неселективным относительно β -стереоцентра.

2.2. Циклопропанирование дегидроаланина в составе хирального комплекса Ni(II)

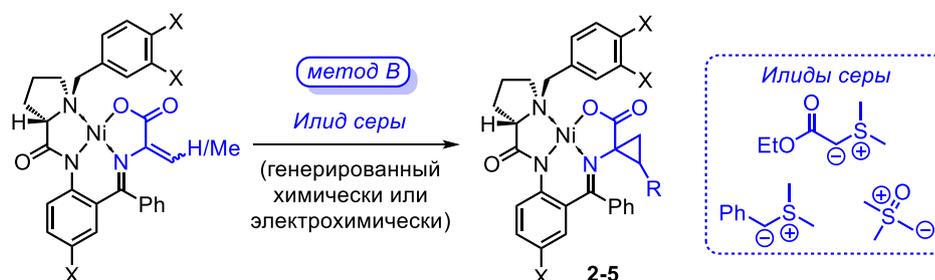
Для получения большего структурного разнообразия комплексов для последующего электрохимического исследования, нами была исследована применимость реакции Кори-Чайковского для циклопропанирования дегидроаланиновых комплексов со стереоиндукторами **I** и **II** (метод В на Схеме 6). Ранее эти комплексы в реакцию Кори-Чайковского не вводились. Более того, известен всего один пример применения этой реакции в стереоселективном синтезе.

Кроме традиционных способов генерации илидов серы под действием оснований, нами была изучена возможность применения различных приёмов электрохимического депротонирования для *in situ* образования илида (Схема 7).

В качестве прекурсоров илидов серы были выбраны три соли: $\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \Gamma^-$, $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt} \text{Br}^-$, $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{Ph} \text{Cl}^-$. Для химического депротонирования использовали основания, которые обычно применяют для этого типа реакций (NaNH , K_2CO_3 , NaOH). Для электрохимической генерации илидов использовали два подхода (Схема 7): прямое

электрохимическое восстановление сульфоксониевой соли и депротонирование соли с использованием электрогенерированного основания (EGB-подход, этот подход ранее обсуждался в разделе 1.2). Возможность применения каждого из подходов зависит от потенциала восстановления сульфониевой соли и устойчивости образующегося илида.

Схема 6:



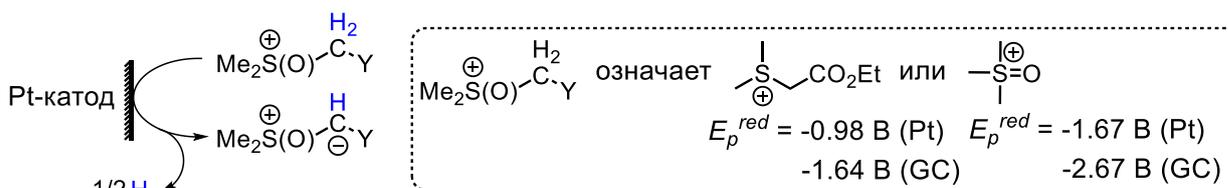
Электрохимическая генерация илидов

X	R	Электрохимическая генерация илидов		Химическая генерация илидов
		Прямое восстановление	EGB подход	
(2) _H	H H	77%	78%	51% (NaN, ДМФА)
(3) _H	H COOEt	91%	99%	91% (K ₂ CO ₃ , MeOH)
		(11 : 2.8 : 1.8 : 1)*	(1.9 : 1.3 : 1 : 0)*	(4 : 1 : 0 : 0)*
(3) _{Cl}	Cl COOEt	68%	85%	-
		(4.3 : 1 : 1 : 0)*	(1.6 : 1.2 : 1 : 0)*	
(4) _H	H Ph	-	-	86% (NaOH, H ₂ O-CH ₂ Cl ₂)
				(1 : 0 : 2 : 0)*
(5) _H	H Me	16%	30%	36% (NaN, ДМФА)
		(0 : 0 : 0 : 1)*	(0 : 0 : 0 : 1)*	(0 : 0 : 0 : 1)*

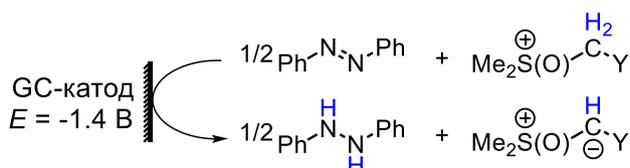
*Диастереомерное соотношение (S,цис):(R,цис):(S,транс):(R,транс)

Схема 7:

а. Прямое восстановительное депротонирование



б. EGB-подход



Для $\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O}$ Г возможно применение всех трех способов генерации илида, что позволяет напрямую сравнить их эффективность. Во всех случаях был получен комплекс

(2)**н** (Схема б), состав и строение которого были доказаны с помощью методов ЯМР (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC), а также масс-спектрометрией высокого разрешения.

Относительно небольшой выход комплекса (2)**н**, полученный при использовании NaN (51%), может быть связан с деструктивным действием его избытка на комплекс. Использование электрогенерированного основания (анион-радикала азобензола) позволило увеличить выход до 78%. Применение прямого восстановительного депротонирования на платиновом катоде приводит к такому же выходу.

Особенно привлекательным оказался метод прямого катодного депротонирования в случае сульфониевой соли Me₂S⁺CH₂COOEt Br⁻, т.к. потенциал её восстановления на Pt электроде позволяет генерировать илид *in situ* в присутствии субстрата. При этом выход диастереомерных циклопропанированных продуктов (3)**н** достигает 91%. Однако применение этого метода для циклопропанирования комплекса (ΔAlaNi)**с**₁ приводит к меньшему (68%) выходу продукта (3)**с**₁, т.к. потенциалы восстановления субстрата и реагента близки (-1.16 В и -0.98 В, соответственно). Побочное восстановление субстрата приводит к димерным продуктам (производным 2,5-диаминоадипиновой кислоты, 11%). Применение методологии электрогенерированных оснований к депротонированию Me₂S⁺CH₂COOEt Br⁻ приводит к целевым продуктам (3)**с**₁ с высоким выходом (85%).

Ввиду неустойчивости илида, генерируемого из бензилсульфониевой соли Me₂S⁺CH₂Ph Cl⁻, а также весьма катодного потенциала восстановления этой соли, получить из неё циклопропанированные комплексы (4)**н** (86%) удалось лишь при *in situ* генерации илида в присутствии субстрата в двухфазном водно-органическом растворе NaOH.

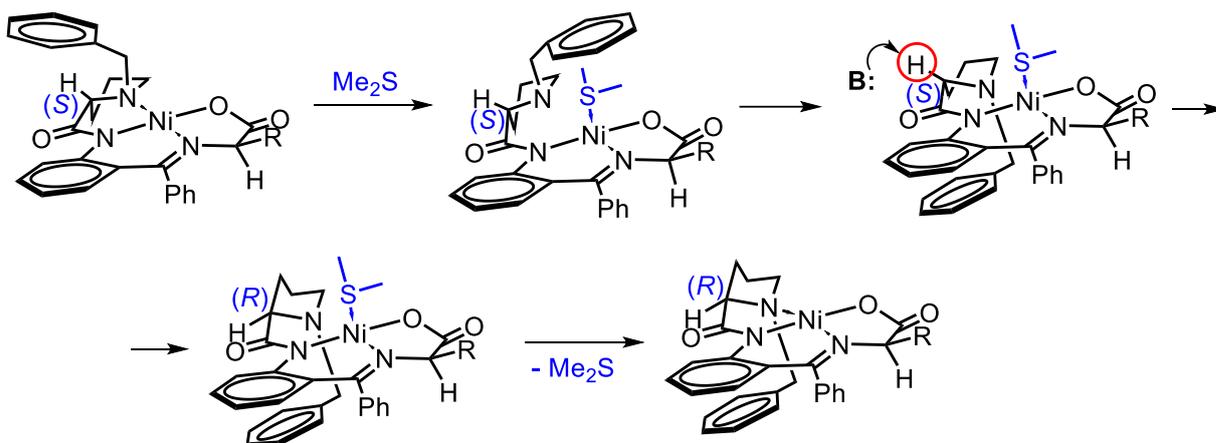
Для всех илидов, кроме Me₂S(O)=CH₂, в реакции циклопропанирования образуются два новых стереоцентра, и возможно образование четырех диастереомеров. Все образующиеся диастереомеры были разделены с помощью колоночной хроматографии; их конфигурации установлены методом ЯМР (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, NOESY).

Диастереоселективность образования комплексов (3)**н** и (3)**с**₁, содержащих одну сложноэфирную группу, по реакции Кори-Чайковского (метод В, Схема б) несколько ниже, чем при синтезе по методу А. Комплексы 3 образуются в виде трёх диастереомеров (вместо двух по методу А), при этом основной диастереомер – тот же, что и в методе А. Если сравнивать комплексы с разными стереоиндукторами, то, как и ожидалось (см. раздел 1.3), диастереоселективность реакции с (ΔAlaNi)**с**₁ выше по сравнению с (ΔAlaNi)**н**: образование четвертого (*R,trans*)-диастереомера не наблюдалось.

Совершенно неожиданным результатом стало обращение конфигурации пролинового стереоцентра в ходе циклопропанирования по Кори-Чайковскому с участием илида Me₂S=CHCO₂Et. Оно наблюдалось для реакции с участием комплекса (ΔAlaNi)**н**, но не

происходило в реакции с его хлорированным аналогом (ΔAlaNi)Cl. В то же время, реакция с сульфоксониевым илидом $\text{Me}_2\text{S}(\text{O})=\text{CH}_2$ протекала с сохранением конфигурации пролинового стереоцентра в обоих случаях. По-видимому, решающую роль здесь играет возможность обмена пролинового атома азота в координационной сфере Ni на выделяющийся в реакции диметилсульфид, в результате которого становится возможной эпимеризация пролинового стереоцентра под действием основания (Схема 8). Более прочный π -стэкинг в хлорированном комплексе препятствует этому процессу и, таким образом, позволяет подавить эпимеризацию пролинового стереоцентра.

Схема 8:



Аналогично, фенилзамещённый циклопропановый комплекс (**4**)_H, полученный из сульфониевого илида в чисто химических условиях, был выделен в виде рацемата, о чём свидетельствуют данные РСА (Рис. 3). Причина та же: наличие в реакционной системе сильного основания (NaOH) и образующийся Me_2S , который вызывает лигандный обмен.

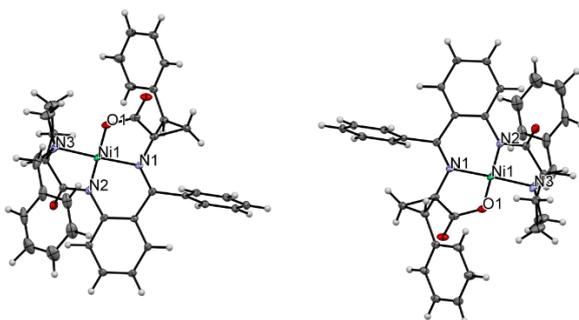


Рис. 3. Данные РСА для циклопропанового комплекса (*S,trans*)-**4**_H: показаны два энантиомера.

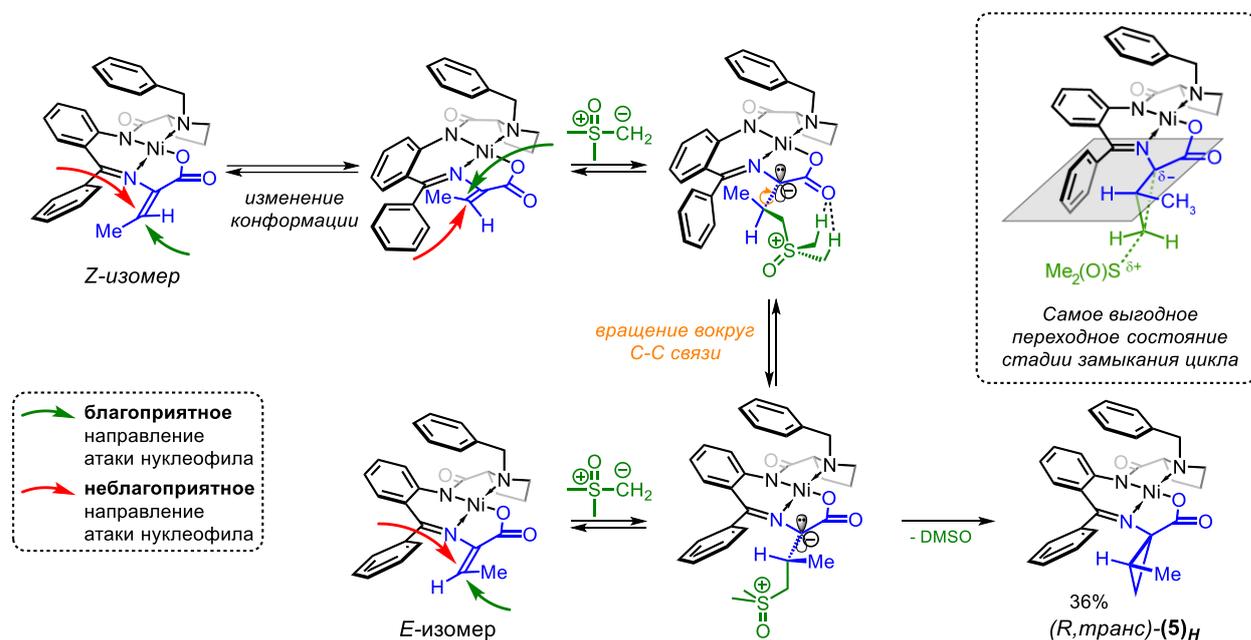
2.3. Циклопропанирование метилдегидроаланинов в составе хирального комплекса Ni(II)

Введение метильной группы в алкеновый фрагмент дегидроаланинового комплекса сильно осложняет реакцию Кори-Чайковского с сульфоксониевым илидом $\text{Me}_2\text{S}(\text{O})=\text{CH}_2$. В условиях электрохимической генерации илида выходы целевых комплексов **5** составили от 11 до 36%, при этом из реакционной смеси выделяли более половины

непрореагировавшего субстрата. По-видимому, реакция в данном случае осложняется депротонированием кислой метильной группы дегидроаланинового фрагмента.

Интересно, что циклопропанирование (**Me** Δ **AlaNi**) протекает с очень высокой диастереоселективностью (удалось обнаружить только один диастереомер продукта – (*R,trans*)-(**5**)_H, Схема 9), но совершенно не стереоспецифична: стереохимический результат не зависит от конфигурации двойной связи в субстрате. Важно подчеркнуть, что данный диастереомер не образуется, если заместители при циклопропанировании вводятся в молекулу ильида, а не находятся при двойной связи исходного комплекса. Таким образом, оба подхода комплементарны и делают доступными различные диастереомеры.

Схема 9:



Квантово-химические расчёты показали, что диастереомерные переходные состояния стадии замыкания цикла при циклопропанировании (**Me** Δ **AlaNi**) сильно отличаются по энергии. Самое выгодное по энергии переходное состояние (соответствующее наблюдаемому продукту – (*R,trans*)-изомеру комплекса **5**) на 10 ккал/моль выгоднее, чем следующее по стабильности переходное состояние. Путь реакции через это переходное состояние может реализоваться как с (*Z*)-, так и с (*E*)-изомерами субстрата (Схема 9).

2.4. Циклопропанирование (Δ **AlaNi**) с использованием броммалонового эфира

Циклопропанирование акцепторов Михаэля под действием броммалонового эфира также ранее не применялось к дегидроаланиновым производным стереоиндукторов **I–III**.

Мы показали, что этот метод позволяет эффективно получать *gem*-дикарбометокси-замещённые комплексы **6** в виде единственного диастереомера (Схема 10, метод С). Полученный продукт был охарактеризован спектрально и с помощью РСА (Рис. 4).

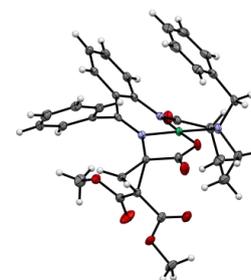
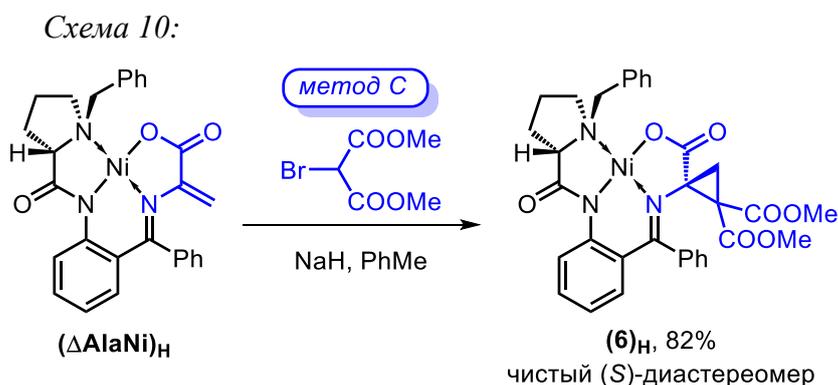


Рис. 4. Данные РСА для циклопропанового комплекса (*S*)-(**6**)_H.

Таким образом, были изучены разные подходы к циклопропанированию аминокислотного фрагмента в координационной сфере хиральных комплексов никеля. Важно подчеркнуть, что реакция Кори-Чайковского и синтез с броммалонатом для этих субстратов ранее не применялся. В результате в наших руках оказались циклопропанированные комплексы как без дополнительных заместителей в циклопропане (комплекс **2**), так и с заместителями, резко отличающимися по своим электронным свойствам (CO₂R в комплексах **1**, **3** и **6**, CH₃ в комплексе **5** и Ph в комплексе **4**). Это позволило исследовать влияние заместителей на возможность раскрытия циклопропанового фрагмента при электрохимической активации редокс-активной платформы.

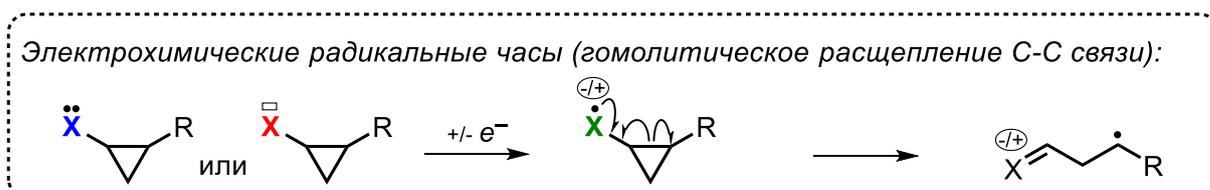
3. Электрохимическое раскрытие циклопропанового фрагмента в составе хирального комплекса Ni(II)

Синтетический потенциал электрохимического раскрытия циклопропанового кольца мало изучен. Известные немногочисленные примеры основываются на концепции «радикальных часов», когда окисление или восстановление создаёт ион-радикал, в котором спиновая плотность в основном локализована на атоме, соседнем с трехчленным циклом. Это приводит к его раскрытию с образованием двойной связи и переносом радикального центра (см. Схему 11).

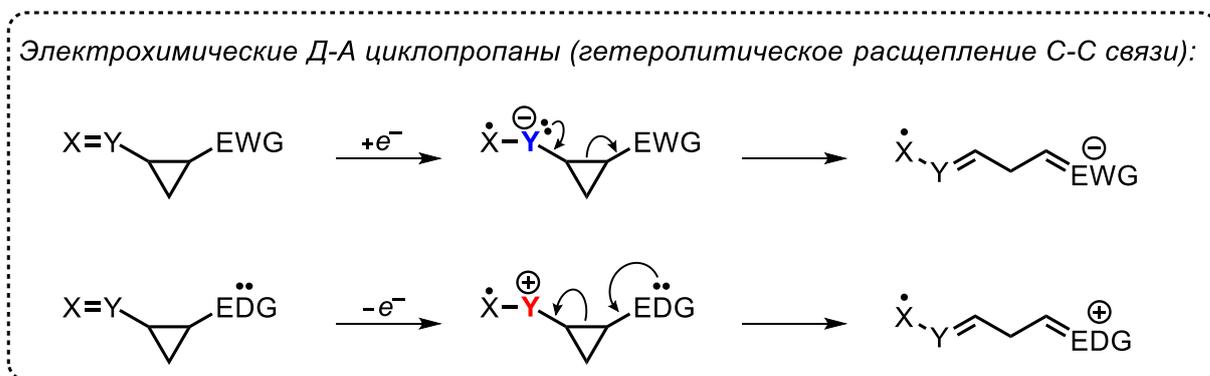
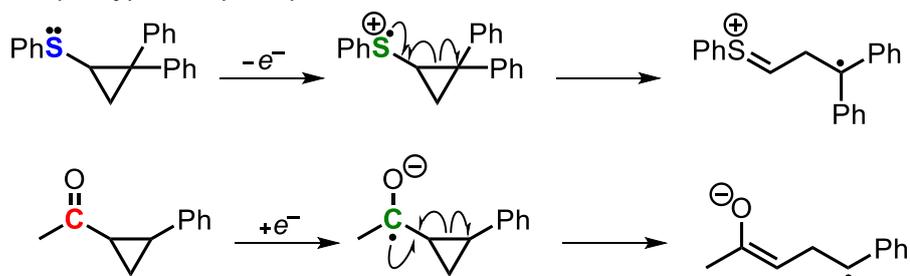
Нами предложен альтернативный подход к электрохимическому раскрытию производных циклопропана, который расширяет концепцию Д-А циклопропанов. Новый подход предполагает наличие в циклопропане двух заместителей: одного редокс-инертного, но обладающего выраженным донорным или акцепторным электронным влиянием. Второй заместитель, располагающийся в вицинальном положении к первому, является редокс-активным. Изменение его редокс-состояния не должно приводить к появлению значительной спиновой плотности на соседних с циклопропаном атомах, однако должно существенно изменять его электронодонорную/акцепторную способность. В этом случае раскрытие кольца ожидается при восстановлении редокс-центра и наличии в

циклопропане акцепторного заместителя; или при окислении редокс-центра и наличии в циклопропане донорного заместителя. Другие комбинации не должны приводить к раскрытию, что резко контрастирует с электрохимическим раскрытием циклопропана в концепции «радикальных часов». Отметим, что принципиальным отличием нового типа раскрытия циклопропана является перенос заряда при сохранении локализации неспаренного электрона. Эта особенность является следствием *гетеролитического* разрыва С-С связи, вызванного изменением донорно-акцепторных свойств редокс-активной группы после переноса электрона.

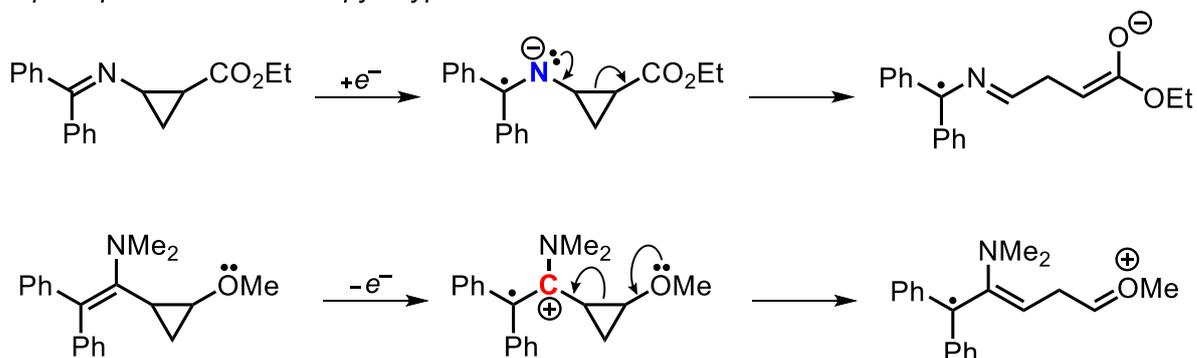
Схема 11:



Литературные примеры:



Примеры модельных структур:



3.1. Вольтамперометрическое тестирование возможности раскрытия циклопропанового фрагмента в составе комплексов Ni(II)

В литературе отсутствуют примеры электрохимического раскрытия циклопропанов, сопровождающегося гетеролизом C-C связи. На схеме 11 приведены примеры двух модельных структур, для которых можно ожидать такого раскрытия после переноса электрона. Легко видеть, что первая из двух предложенных структур является частью комплексов **1** и **6**. Вольтамперометрическое исследование этих соединений в сравнении с их аналогами **2**, **4** и **5** (не содержащими акцепторных групп в циклопропане), позволяет провести первичное тестирование работоспособности предложенной концепции.

Окисление комплексов (**1**)_н, (**1**)_с, (**2**)_н, (**4**)_н, (**5**)_н, (**6**)_н оказалось обратимым (при скорости развёртки потенциала 0.1 В/с). Это говорит об отсутствии быстрых химических превращений катион-радикала, в том числе и раскрытия трёхчленного цикла.

Напротив, поведение комплексов в катодной области потенциалов сильно зависит от природы заместителей в циклопропане. Анион-радикалы комплексов, не содержащих акцепторных групп, оказались стабильными в масштабе времени ЦВА, а комплексы с одной и двумя сложноэфирными группами претерпевают быстрое химическое превращение после переноса электрона (Рис. 5а). Это особенно удивительно, учитывая, что НСМО комплексов практически не изменяется при введении акцепторного заместителя в циклопропановый фрагмент (Рис. 5б,в).

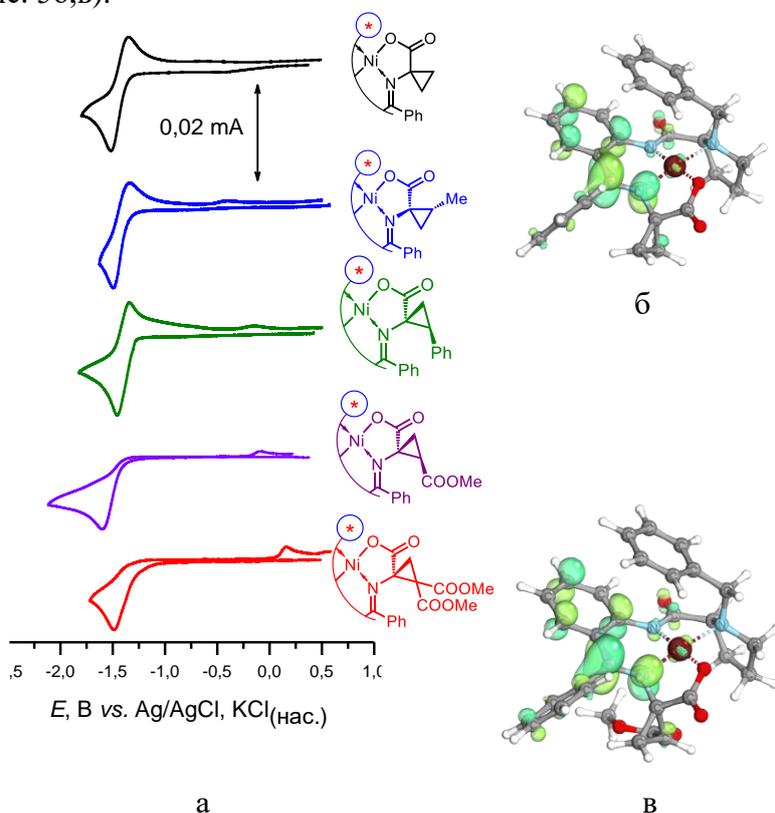
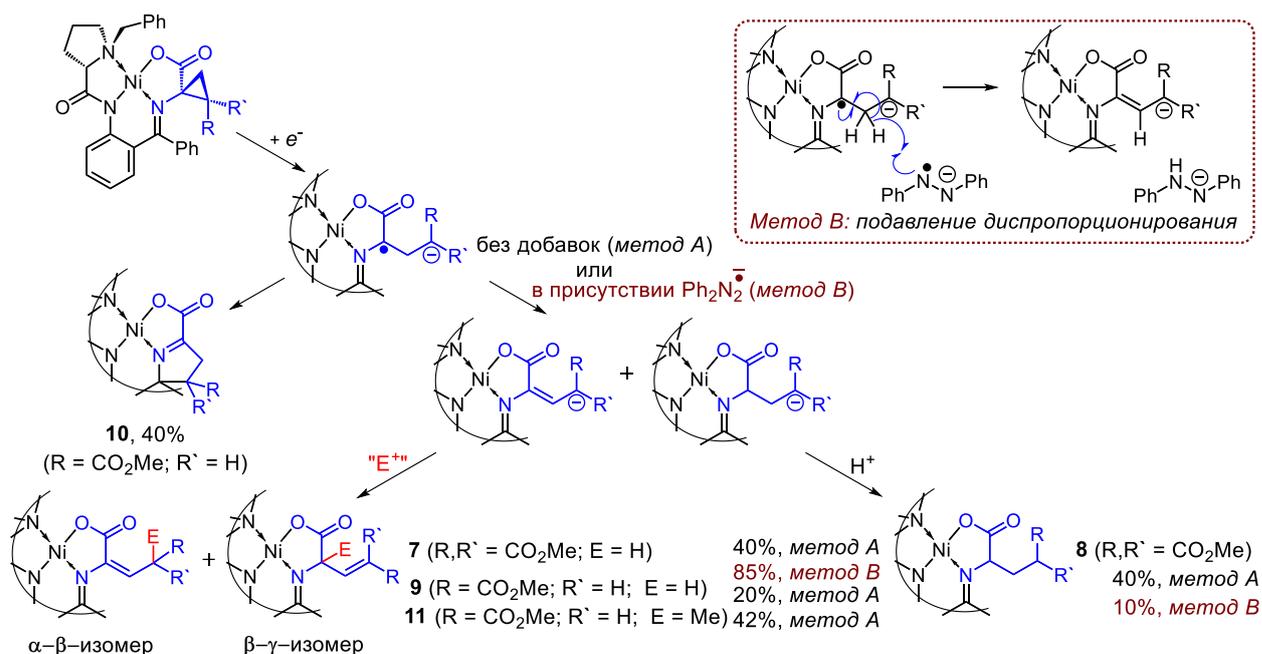


Рис. 5. ЦВА комплексов (*S,цис*)-(**1**)_н, (**2**)_н, (*S,цис*)-(**4**)_н, (*R,транс*)-(**5**)_н, (*S*)-(**6**)_н (MeCN, 0.05M Bu₄NBF₄, 100 мВ/с, Pt) (а); НСМО комплексов (**2**)_н (б) и (*S,цис*)-(**1**)_н (в).

3.2. Электрохимическое и химическое восстановительное раскрытие комплексов **1** и **6**

Препаративные эксперименты показали, что при катодном восстановлении карбометокси-замещённых комплексов действительно происходит раскрытие трехчленного цикла. Дальнейшие пути превращения раскрытого анион-радикала включают диспропорционирование с образованием алкеновых комплексов (**7-11**) и гидрированных производных (**8**), а также циклизацию по атому углерода иминогруппы (**10**, Схема 12).

Схема 12:



Проведение электролиза в присутствии эквимолярного количества азобензола изменяет соотношение гидрированных и алкеновых производных в сторону увеличения выхода последних (Схема 12). В результате удалось выделить региоизомерные алкеновые комплексы **7** с препаративными выходами. Нами показано, что региоселективность на стадии протонирования предшествующего аллильного аниона можно контролировать: в присутствии оксофильных катионов (Li^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+}) протонирование селективно приводит к α - β -изомеру комплекса **7** (Схема 12). Без добавок протонирование даёт эквимолярную смесь региоизомеров, из которой чистый β - γ -изомер можно выделить кристаллизацией.

Депротонированный комплекс **7** представляет собой чрезвычайно стабильный анион. Он не реагирует с сильными электрофилами (CH_3I), не протонируется уксусной кислотой в апротонных растворителях (pK_a комплекса **7** (ДМСО) = 5.1, а для CH_3COOH 12.3), поэтому дальнейшая электрофильная модификация оказалась невозможной. Тем не менее, взаимодействие нейтральных комплексов **7** с малоосновными нуклеофилами позволяет получать синтетически ценные производные аминокислот (см. ниже).

Понимание механизма восстановительного раскрытия комплекса **6** позволило подобрать чисто химический восстановитель, одновременно подавляющий диспропорционирование раскрытого анион-радикала. Известно, что система трет-бутилат калия / ДМФА обладает сильными восстановительными свойствами, а также генерирует в ходе редокс-реакций активные радикалы, способные отщеплять атомы водорода. Применение системы *t*-BuOK/ДМФА к циклопропановому комплексу **6** позволило получить комплекс **7** с выходом 90%.

3.3. Электрохимическое восстановительное раскрытие с *one-pot* присоединением S-нуклеофилов (синтез производных цистеина)

Нами был разработан синтетический метод, объединяющий в одном *one-pot* процессе стадии катодного раскрытия трехчленного цикла комплекса **6**, протонирование образующегося аниона и присоединение S-нуклеофилов к образующимся акцепторам Михаэля **7**. С препаративными выходами удалось получить серию β-малонилзамещённых производных арил- и алкилцистеина **13-15** (схема 13). Строение новых диастереомерных производных цистеина было подтверждено с помощью спектров ЯМР (включая НМВС и HSQC спектры). Относительная конфигурация стереоцентров была определена с помощью двумерных спектров NOESY. Конфигурация (*R,S*)-диастереомера также была подтверждена с помощью PCA (Рис. 6).

Схема 13:

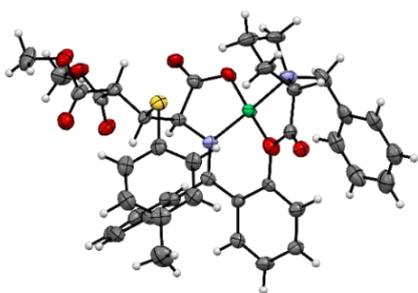
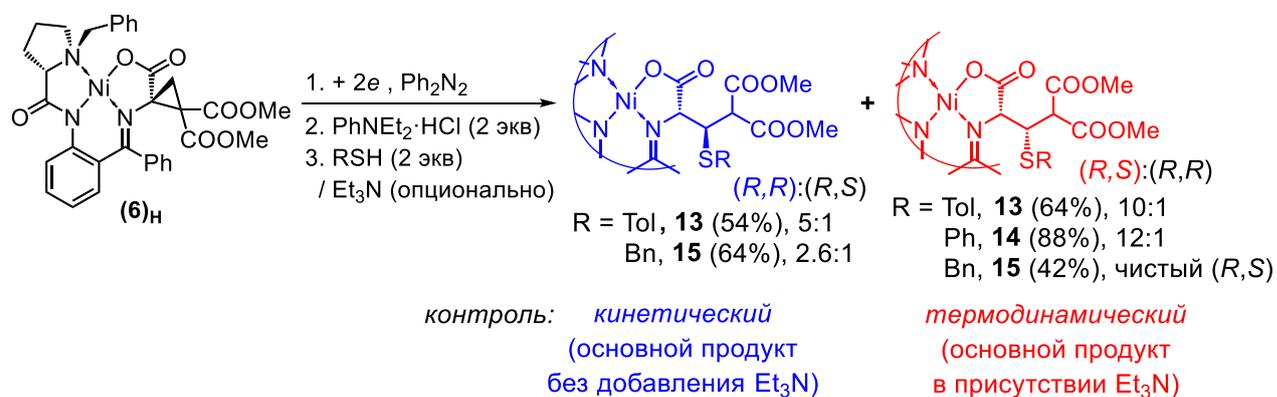


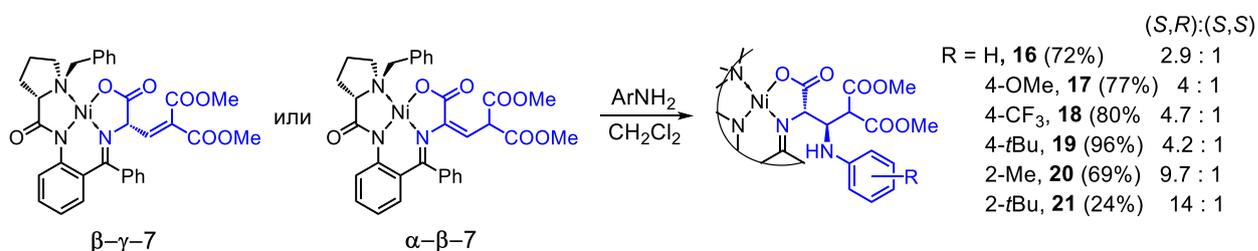
Рис. 6. PCA комплекса производного цистеина (*R,S*)-**13**.

Мы показали, что стереоселективностью по β-стереоцентру можно управлять. Если присоединение тиола проводить в присутствии Et₃N, кинетически контролируемое соотношение (*R,S*)/(*R,R*) диастереомеров (1:2-1:5) инвертируется и достигает 12:1 в пользу (*R,S*)-диастереомера.

3.4. Присоединение N-нуклефилов к продуктам раскрытия циклопропанового комплекса **6**

Продукт восстановительного раскрытия циклопропанового комплекса **6** может быть использован для синтеза производных β-малонил-β-ариламиноаланина. Эти соединения образуются с хорошими препаративными выходами при присоединении анилинов к алкеновым комплексам **7** (схема 14).

Схема 14:

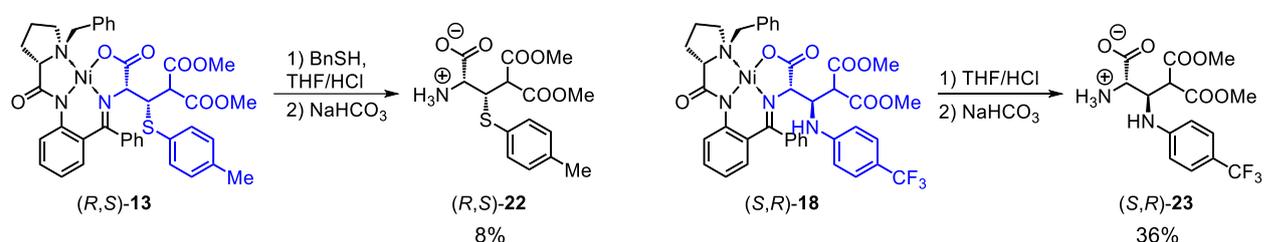


Стереоселективность присоединения анилинов (в отличие от S-нуклефилов) всегда контролируется кинетически (NHAr – плохая уходящая группа) и зависит от положения двойной связи в алкеновом комплексе **7**. Использование чистого β - γ -изомера **7** вместо α - β -изомера **7** позволяет увеличить стереоселективность присоединения пара-метоксианилина с 1.24:1 до 4:1 ((S,R):(S,S)). Преимущественно образуется тот же диастереомер, что и при кинетическом контроле присоединения тиолов (конфигурация установлена с помощью одномерных спектров NOESY).

4. Выделение новых аминокислот, содержащих гетероатомный заместитель и малонатный фрагмент в β-положении

Нами была показана принципиальная возможность выделения функционализированных аминокислот, получаемых из циклопропановых производных в результате последовательных реакций восстановительного раскрытия, протонирования и нуклеофильного присоединения N и S-нуклеофилов (Схема 15).

Схема 15:



Выделение аминокислот из подобных комплексов обычно начинается с кислотного гидролиза основания Шиффа. Осложняющим фактором в случае производных цистеина является возможность координации атома серы с катионами никеля, образующимися в ходе гидролиза комплекса, приводящая к деструкции целевого продукта. Для решения этой проблемы в реакцию гидролиза добавляли бензилтиол. Далее по стандартной методике

необходимо провести экстракцию лиганда из щелочного раствора. Однако оказалось, что целевые аминокислоты стабильны лишь в ограниченном интервале рН (0-7). Поэтому аминокислоту осаждали из водно-хлороформенного раствора при рН~6 в цвиттер-ионной форме. В результате были получены новые диастереомерно чистые аминокислоты: (2*R*,3*S*)-β-малонилзамещенный пара-толилцистеин (8%) и (2*S*,3*R*)-β-малонилзамещенный пара-трифторметилфениламиноаланин (36%).

Заключение

В рамках настоящей работы предложена и подтверждена концепция электрохимического раскрытия циклопропанового фрагмента, которую можно рассматривать как расширение и дополнение известной концепции донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов. Создание поляризованной донорно-акцепторной системы осуществляется не путём усиления электронного влияния заместителей кислотами Льюиса, а путём окисления/восстановления электрофорных групп. В результате такого раскрытия удаётся получать продукты с вицинальным расположением введенных групп, а не продукты 1,3-дифункционализации, характерные для ДА-циклопропанов. Обратимость нуклеофильного раскрытия ДА-циклопропанов часто осложняет синтетическое использование метода. Электрохимическое раскрытие всегда протекает необратимо, что делает возможным присоединение слабоосновных нуклеофилов.

Выводы:

1. Предложено электрохимическое расширение концепции донорно-акцепторных циклопропанов, которое позволяет проводить стереонаправленную многостадийную функционализацию аминокислот в составе хиральных редокс-активных комплексов.
2. Показано, что катодная активация электрофорного заместителя в циклопропановом кольце приводит к раскрытию цикла при наличии в циклопропане акцепторных групп.
3. С помощью квантово-химического анализа и визуализации нековалентных взаимодействий в координационной сфере Ni(II) выявлены факторы, определяющие стереохимический результат реакции циклопропанирования и последующего раскрытия цикла для термодинамически контролируемых процессов; предложен механизм целевых превращений.
4. Показано, что электрохимический вариант реакции Кори-Чайковского приводит преимущественно к (*S*; *R*, *транс*)-изомеру α,α-циклопропанированных аминокислот в составе Шиффовых комплексов Ni(II) (если заместитель находится в исходном дегидроаланиновом комплексе) и к (*S*; *S*, *цис*)-изомеру (если заместитель находится в илиде), что делает доступными оба стереоизомера.

5. Катодное электрохимическое раскрытие трехчленного цикла в α,α -циклопропанированных аминокислотах с использованием магниевого или цинкового анода приводит к селективному получению замещенных α,β -дегидро- α -аминокислот в составе Шиффовых комплексов Ni(II).
6. Восстановительное раскрытие циклопропанового фрагмента и последующая стереонаправленная реакция с S- и N-нуклеофилами приводит к производным цистеина и N-арил-содержащим неприродным аминокислотам в составе Шиффовых комплексов Ni(II); de достигает 87%.
7. Показано, что полученные никелевые производные β -малонилзамещенного толилцистеина и β -малонилзамещенного пара-трифторметилфениламиноаланина могут быть далее превращены в соответствующие незащищенные новые аминокислоты с двумя заданными стереоцентрами.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

**Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных
для защиты в диссертационном совете МГУ**

- 1) Levitskiy Oleg A., **Aglamazova Olga I.**, Soloshonok Vadim A., Hiroki Moriwaki, Magdesieva Tatiana V. Which stereoinductor is better for asymmetric functionalization of α -amino acids in Ni(II) coordination environment: experimental and DFT consideration // Chemistry – A European Journal. – 2020. – Vol. 26, № 31. – P. 7074-7082. IF = 5.236 (Web of Science). Объем 1.13 п.л. Личный вклад автора 30%.
- 2) Levitskiy Oleg A., **Aglamazova Olga I.**, Grishin Yuri K., Paseshnichenko Ksenia A., Soloshonok Vadim A., Hiroki Moriwaki, Magdesieva Tatiana V. Solvent-triggered stereoselectivity of amino acids α,α -cyclopropanation in the Ni(II) chiral coordination environment. // Dalton Transactions. – 2020. – Vol. 49. – P. 8636-8644. IF = 4.390 (Web of Science). Объем 1.00 п.л. Личный вклад автора 30%.
- 3) Levitskiy Oleg A., **Aglamazova Olga I.**, Grishin Yuri K., Nefedov Sergei E., Magdesieva Tatiana V. Corey-Chaykovsky cyclopropanation of dehydroalanine in the Ni(II) coordination environment: electrochemical vs. chemical activation // Electrochimica Acta. – 2020. – P. 139980. IF = 6.901 (Web of Science). Объем 1.53 п.л. Личный вклад автора 50%.
- 4) Levitskiy Oleg A., **Aglamazova Olga I.**, Grishin Yuri K., Magdesieva Tatiana V. Reductive opening of a cyclopropane ring in the Ni(II) coordination environment: a route to functionalized dehydroalanine and cysteine derivatives // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 18. – P. 1166-1176. IF = 2.883 (Web of Science). Объем 0,90 п.л. Личный вклад автора 40%.