

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научные руководители:
д.х.н., проф. Магдесиева Т.В.
к.х.н., доц. Левицкий О.А.

Москва – 2024

Оглавление

1. Введение.....	5
2. Обзор литературы. Методы стереоселективного образования и электрохимического раскрытия циклопропанового фрагмента.	10
2.1. Энантиселективный синтез α,α -циклопропиламино кислот	10
2.1.1. Использование хирального реагента.....	11
2.1.2. Использование хиральной темплаты	18
2.1.3. Кинетическое расщепление рацемата	22
2.2. Стереоселективное электрохимическое циклопропанирование	23
2.3. Электрохимические подходы к раскрытию циклопропанового цикла.	28
2.3.1. Окислительное раскрытие.....	28
2.3.2. Восстановительное раскрытие.....	32
3. Обсуждение результатов.....	35
3.1. Сравнительный анализ хиральных стереоиндукторов для синтеза аминокислот в составе комплексов Ni(II)	35
3.1.1. Вольтамперометрическое тестирование возможности дальнейшей редокс-функционализации	36
3.1.2. Электрохимическое депротонирование – определение реакционной способности анионов комплексов.....	38
3.1.3. Квантово-химический анализ нековалентных взаимодействий в координационной сфере Ni(II).....	40
3.1.4. Экспериментальное сравнительное тестирование эффективности стереоиндукторов	44
3.2. Стереонаправленное α,α -циклопропанирование аминокислот в координационной сфере комплексов Ni(II)	47
3.2.1. Циклопропанирование глицина в составе хирального комплекса Ni(II)	48
3.2.2. Циклопропанирование дегидроаланина в составе хирального комплекса Ni(II)	52
3.2.2.1. Сравнение химического и электрохимического варианта реакции Кори-Чайковского	53
3.2.2.2. Стереохимический результат реакции Кори-Чайковского	57
3.2.2.3. Циклопропанирование E- и Z-(Me- Δ AlaNi) _n комплексов	61
2.2.2. Циклопропанирование с использованием броммалоната	64
3.3. Электрохимическое раскрытие циклопропанового фрагмента в составе хирального комплекса Ni(II)	65
3.3.1. Вольтамперометрическое тестирование возможности раскрытия циклопропанового фрагмента в составе комплексов Ni(II).....	67
3.3.1.1. Окисление.....	67

3.3.1.2. Восстановление.....	69
3.3.2. Электрохимическое и химическое восстановительное раскрытие с последующими реакциями с электрофилами	72
3.3.2.1. Внутримолекулярная циклизация.....	77
3.3.2.2. Химическое раскрытие	78
3.3.3. Электрохимическое восстановительное раскрытие с one-pot присоединением с S-нуклеофилов (синтез производных цистеина)	80
3.3.4. Присоединение N-нуклеофилов к продуктам раскрытия циклопропана	84
3.4. Выделение новых аминокислот, содержащих гетероатомный заместитель и малонатный фрагмент в β -положении	88
3.4.1. Выделение β -малонилзамещенного арилцистеина.....	88
3.4.2. Выделение β -малонилзамещенного ариламиноаланина	89
4. Экспериментальная часть	91
4.1. Приборы и методы.....	91
4.2. Растворители и реагенты.....	93
4.3. Синтез комплекса $(\text{GlyNi})_n$	94
4.3.1. Синтез (S)-N-бензилпролина	94
4.3.2. Синтез (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]-бензофенона	94
4.3.3. Синтез $(\text{GlyNi})_n$	95
4.4. Синтез фенилаланиновых комплексов	96
4.5. Синтез циклопропановых комплексов $(1)_n$ и $(1)_{Cl}$	98
4.5.1. Синтез α -бромметилакрилата	98
4.5.2. Общая методика циклопропанирования	98
4.6. Синтез циклопропанированных комплексов по Кори-Чайковскому	101
4.6.1. Двухстадийный синтез $(\Delta\text{AlaNi})_n$ и $(\Delta\text{AlaNi})_{Cl}$ (общая методика).....	101
4.6.2. Двухстадийный синтез $(\text{Me}\Delta\text{AlaNi})_n$	104
4.6.3.1. Химический способ генерации илида	105
4.6.3.2. Прямое восстановление Me_3SOI	106
4.6.3.3. Депротонирование Me_3SOI с использованием электрогенерированного основания	106
4.6.4. Циклопропанирование комплексов $(\Delta\text{AlaNi})_n$ и $(\Delta\text{AlaNi})_{Cl}$ с помощью $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHCOOEt}$	109
4.6.4.1. Химический способ генерации илида	109
4.6.4.2. Прямое восстановление $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$	109
4.6.4.3. Депротонирование $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$ с использованием электрогенерированного основания	110
4.6.5. Циклопропанирование комплексов $(\Delta\text{AlaNi})_n$ с помощью $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHPh}$	112

4.7. Синтез циклопропанового комплекса (6) _H с использованием броммалоната	113
4.7.1. Синтез диметил 2-броммалоната.....	113
4.7.2. Методика циклопропанирования.....	114
4.8. Восстановительное раскрытие комплекса (S)-6.....	115
4.8.1. Электрохимический способ:	115
4.8.2. Химический способ.....	116
4.9. Восстановительное раскрытие комплекса (S, <i>цис</i>)-(1) _H с последующими реакциями с электрофилами	119
4.10. Изомеризация комплекса 7 в циклический комплекс 12.	122
4.11. One-pot электросинтез комплексов с цистеиновыми производными (общая методика)	123
4.12. Синтез комплексов с β-малонилзамещенными ариламиноаланинами (общая методика)	126
4.13. Выделение β-малонилзамещенного толилцистеина.....	131
4.14. Выделение β-малонилзамещенного пара-трифторметилфениламиноаланина.....	132
5. Заключение.....	134
6. Список литературы.....	136

1. Введение

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 пара-толилцистеин 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 неприродных 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.

2. Обзор литературы. Методы стереоселективного образования и электрохимического раскрытия циклопропанового фрагмента.

2.1. Энантиоселективный синтез α,α -циклопропанаминокислот

Стереоселективный синтез α,α -циклопропиламино кислот является актуальной задачей, поскольку эти аминокислоты входят в состав многих лекарств против гепатита С [1–5] и коронавируса [6,7] (рисунок 1). Есть много обзоров, посвященных этой теме. В одних рассматриваются общие синтетические подходы к циклопропанированию [8–10], другие посвящены синтезу конкретных практически важных аминокислот, например, (1*R*,2*S*)-1-амино-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты [11] и 1-амино-2-фенилциклопропан-1-карбоновой кислоты [12].

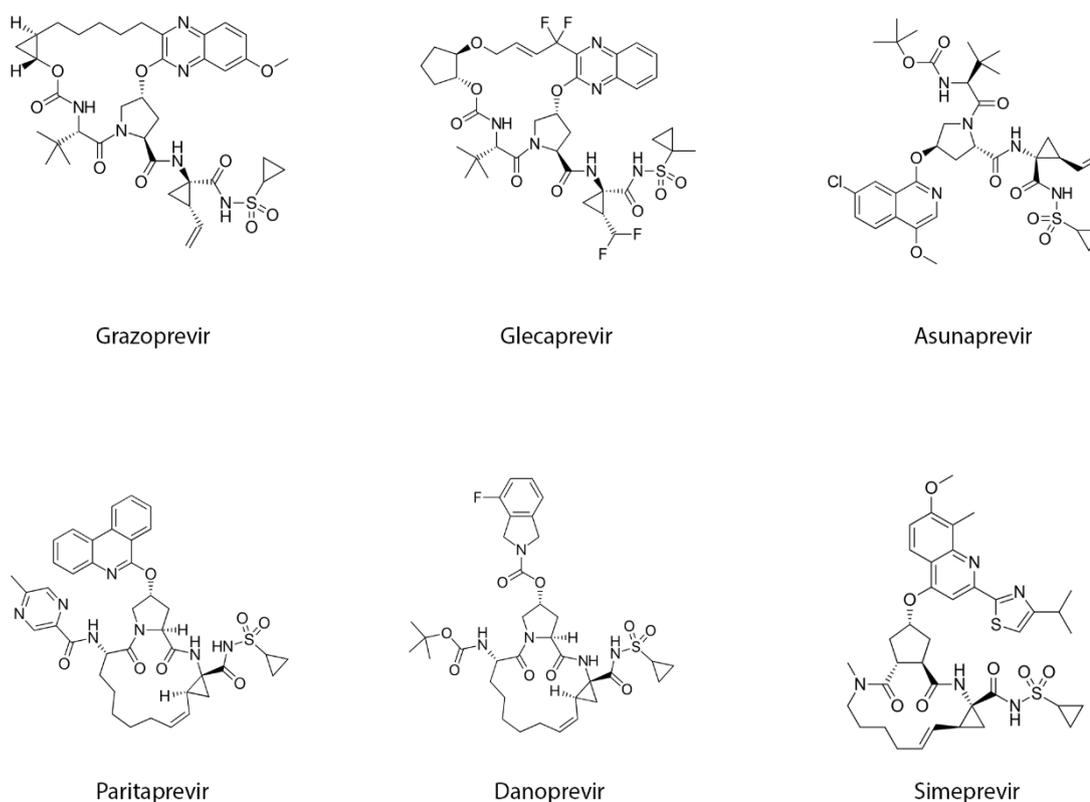
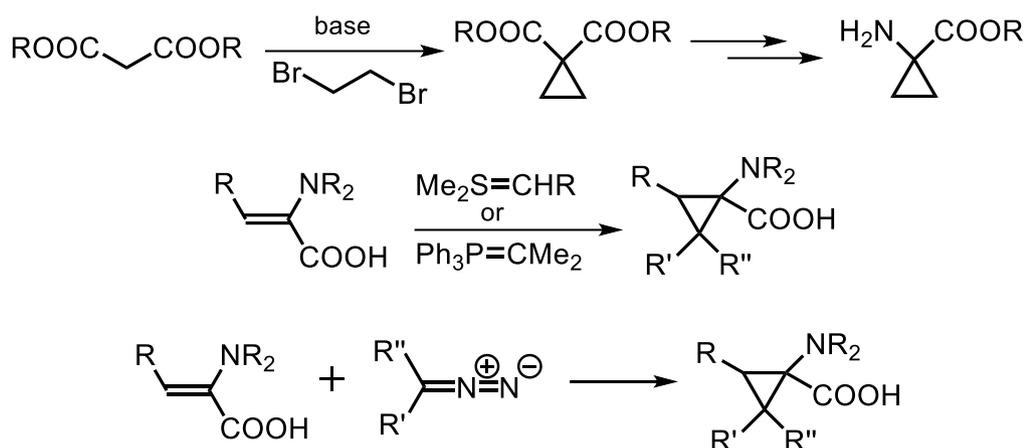


Рис. 1. Структуры лекарств, содержащих α,α -циклопропанаминокислоты.

Существует несколько принципиально разных подходов к созданию циклопропанового фрагмента: использование последовательных реакций нуклеофильного замещения, комбинация присоединения по Михаэлю с нуклеофильным замещением (реакция Кори-Чайковского), реакции с участием карбенов и карбеноидов (схема 1).

Схема 1:

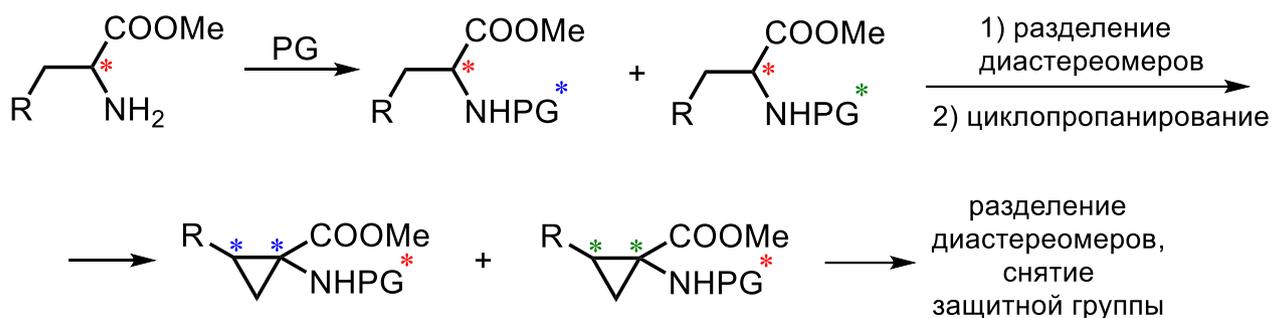


В принципе, все они могут быть применены и для стереоселективного синтеза. Способы наведения хиральности могут быть различны. Возможно использование хиральной темплаты, хирального реагента, хирального катализатора (обычно лиганда) или разделение рацемата. Рассмотрим, как эти подходы применялись для синтеза α,α -циклопропиламино кислот.

2.1.1. Использование хирального реагента

Для реализации стереоселективного синтеза необходим источник хиральности. Можно модифицировать имеющуюся природную энантиомерно чистую аминокислоту или использовать хиральный реагент для создания трех-членного цикла. Работ по модификации природных аминокислот совсем немного. Для α,α -циклопропанирования необходимо удаление α -водорода, конфигурация α -стереоцентра при этом теряется. Чтобы в результате α,α -циклопропанирования образовывался не рацемат, а легко разделяющаяся смесь диастереомеров, необходимо предварительно ввести дополнительный стереоцентр в одну из защитных групп или боковой заместитель. Этот стереоцентр будет сохраняться, обеспечивая стереоселективность и возможность разделения диастереомеров (схема 2).

Схема 2:



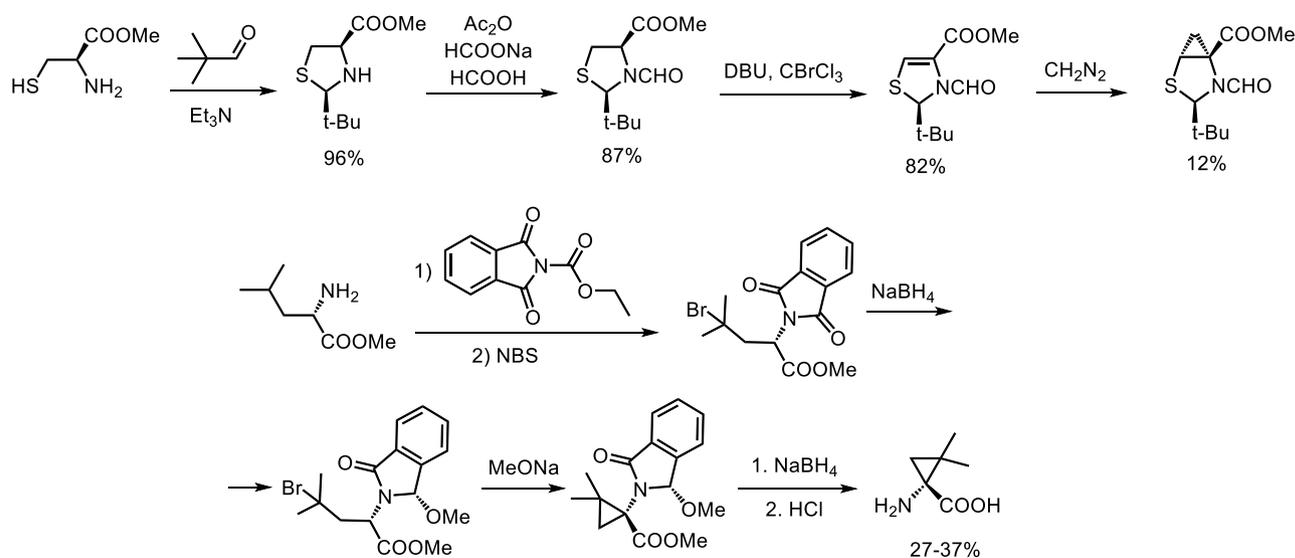
PG = protecting group

* - сохраняющийся в реакции стереоцентр

* * - новые стереоцентры, возникающие в реакции

В работах [13–15] использовали хиральную защиту для аминогруппы. Сначала хиральность природной аминокислоты использовали для стереонаведения в защитной группе, а потом хиральная защитная группа обеспечивала стереоселективность циклопропанирования (схема 3). При использовании диазосоединений для создания трех-членного цикла образуется только один диастереомер [13]. Если циклопропановый фрагмент создавать путем последовательных реакций нуклеофильного замещения, крайне важным оказывается выбор основания: при использовании гидроксида натрия преимущественно образуется диастереомер с α -(*R*)-конфигурацией, а метилат натрия позволяет получать α -(*S*)-циклопропанаминокислоту [14].

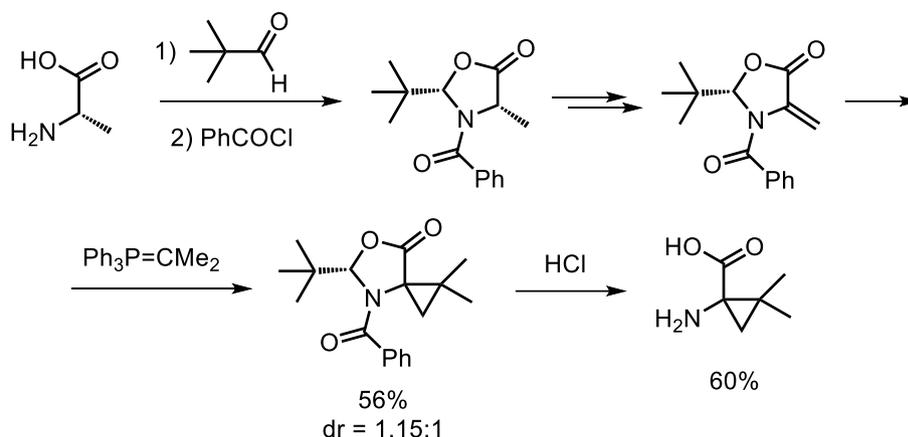
Схема 3:



Возможно создание защитной группы сразу и для аминогруппы, и для карбоксильной группы путем конденсации аминокислоты с альдегидом и последующей обработкой бензоилхлоридом (схема 4) [16]. Циклопропанирование дегидроаланинового производного с

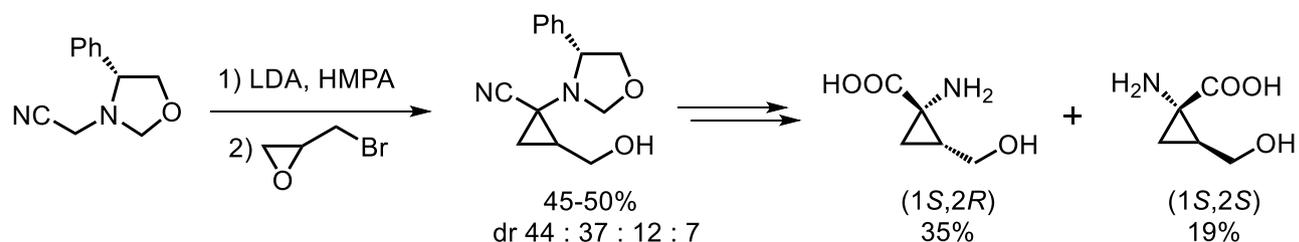
помощью фосфониевого иллада позволяет получить целевой продукт с выходом 56%. Однако два возможных диастереомера получены в равных мольных соотношениях.

Схема 4:



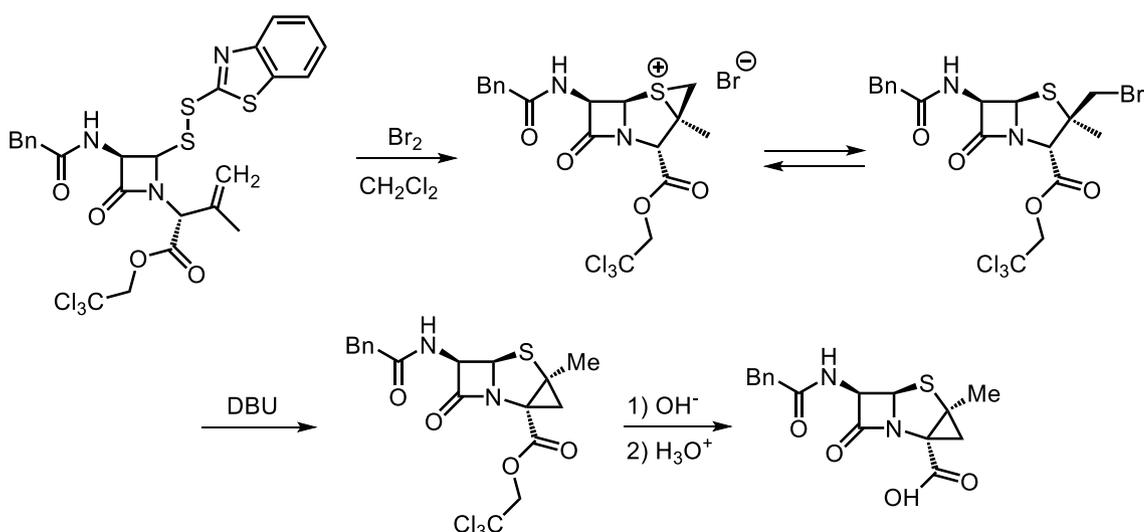
В работе [15] использовали прекурсор неприродной аминокислоты со стереоцентром в защитной группе. Циклопропанирование проводили путем последовательных реакций нуклеофильного замещения в бромметилоксиране (схема 5).

Схема 5:



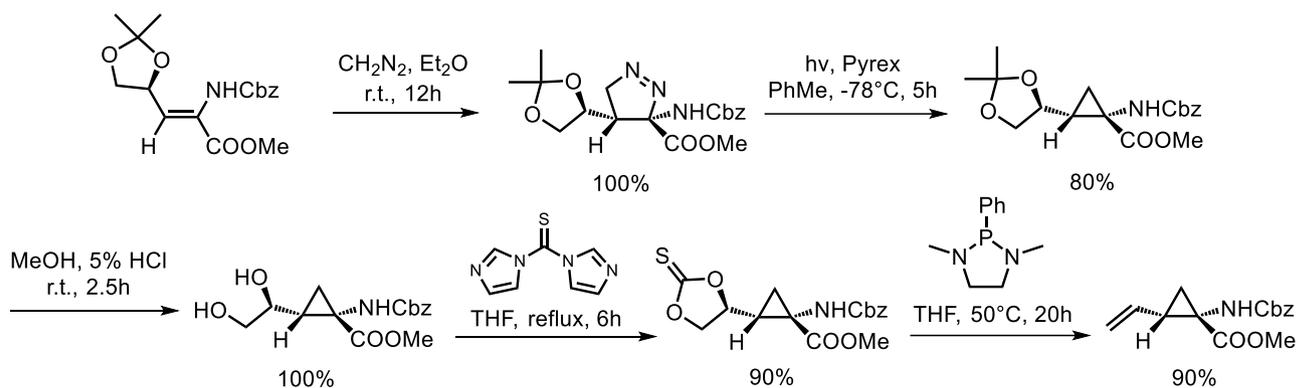
Помимо самих аминокислот можно использовать другие природные вещества, в состав которых они входят. Например, в работе [17] за основу брали пенициллин (схема 6). Циклопропановый фрагмент замыкали нуклеофильным замещением бромида. Авторы не указывают выход целевого продукта, но сообщают, что побочно в значительных количествах образуется продукт с расширением пятичленного цикла до шестичленного.

Схема 6:



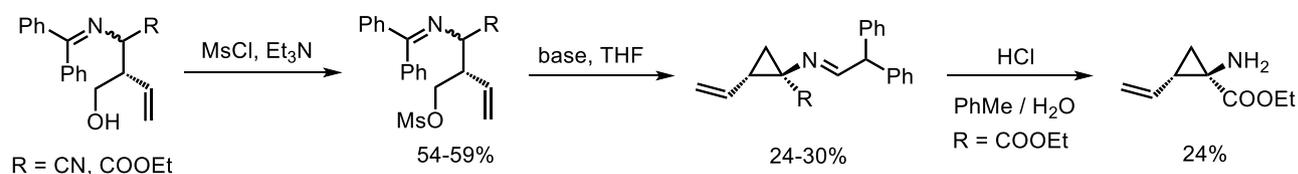
Хиральный стереоцентр можно вводить не только в защитные группы, но и в боковой заместитель. Например, для синтеза 2-винил-1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты использовали природные углеводы [18–20]. На основе D-маннитола получали α,β -непредельную аминокислоту, которую затем циклопропанировали диазометаном. Целевой продукт получали в виде одного диастереомера (схема 7).

Схема 7:



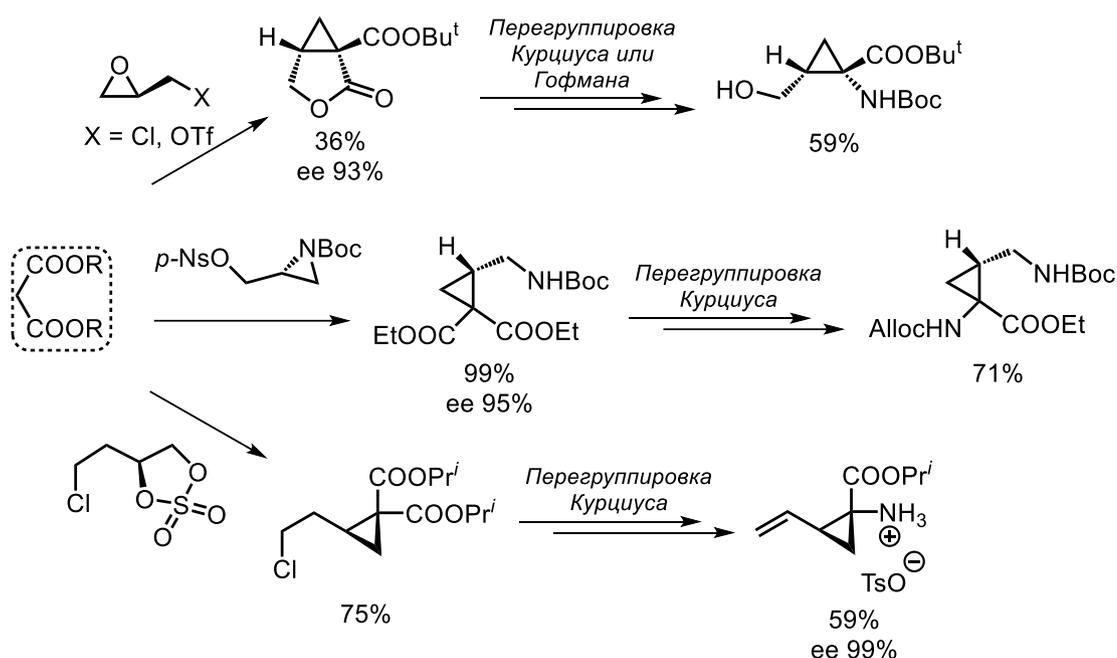
В работе [21] использовали неприродный хиральный прекурсор сразу с винильным заместителем в β -положении (схема 8). Выходы в данном случае значительно хуже из-за проблем с региоселективностью на стадии замыкания циклопропана.

Схема 8:



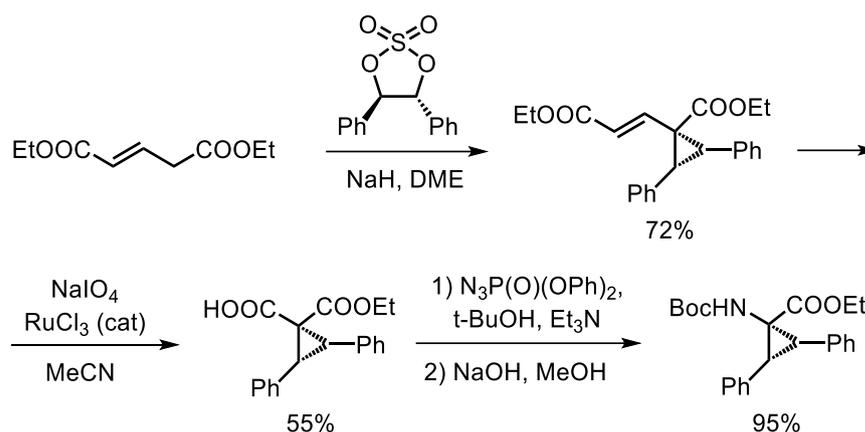
Другой подход – применение хирального циклопропанирующего реагента к ахиральному прекурзору аминокислоты. Одним из таких удобных и очень доступных прекурсоров является малоновый эфир. Его можно стереоселективно циклопропанировать с помощью хиральных эпоксидов [22–25], азиридинов [26], сульфатов этиленгликоля [27] (схема 9). Дальнейшие превращения одной из карбоксильных групп в амино-группу могут осуществляться разными способами: путем последовательного амидирования и перегруппировки Гоффмана или частичного гидролиза и перегруппировки Курциуса.

Схема 9:



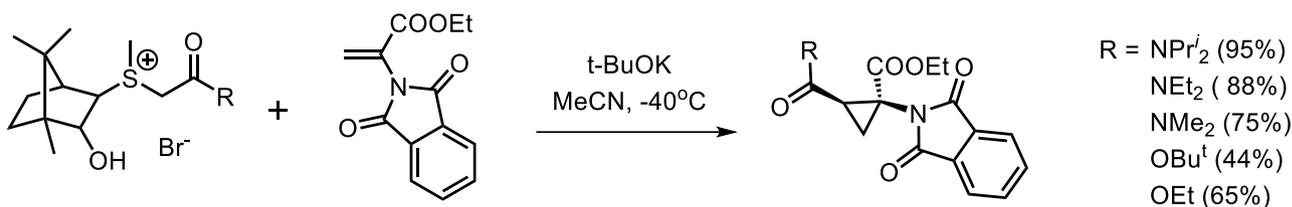
В работе [28] использование малонового эфира для получения 2,3-дифенил-1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты оказалось невозможным из-за низкого выхода. Авторы нашли решение путем замены малонового эфира на диэтиловый эфир пентендикарбоновой кислоты (схема 10). Выход на стадии циклопропанирования удалось увеличить с 28% до 72%.

Схема 10:



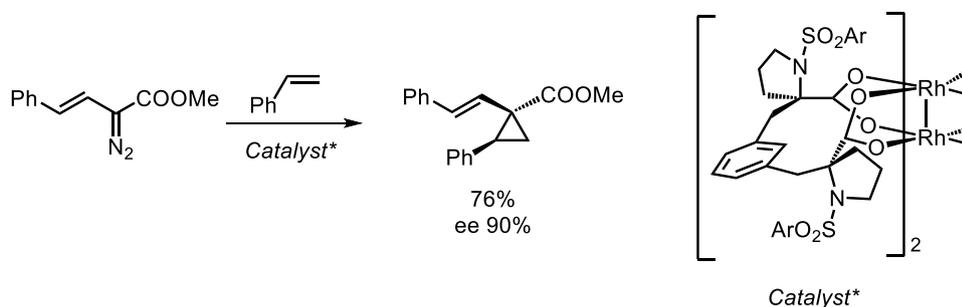
Помимо эфиров дикарбоновых кислот, можно использовать ахиральные аминокислоты, например, дегидроаланин. В работе [29] его циклопропанировали хиральным илидом серы, содержащим фрагмент камфоры (схема 11).

Схема 11:



Помимо реакций нуклеофильного замещения для создания циклопропанового фрагмента можно использовать карбены или карбеноиды. В работе [30] хиральное диазосоединение использовали для циклопропанирования производного стирола в присутствии родиевого катализатора. В работах [31–33] метод был усовершенствован: вместо хирального реагента авторы использовали хиральный комплекс родия с лигандом на основе пролина (схема 12).

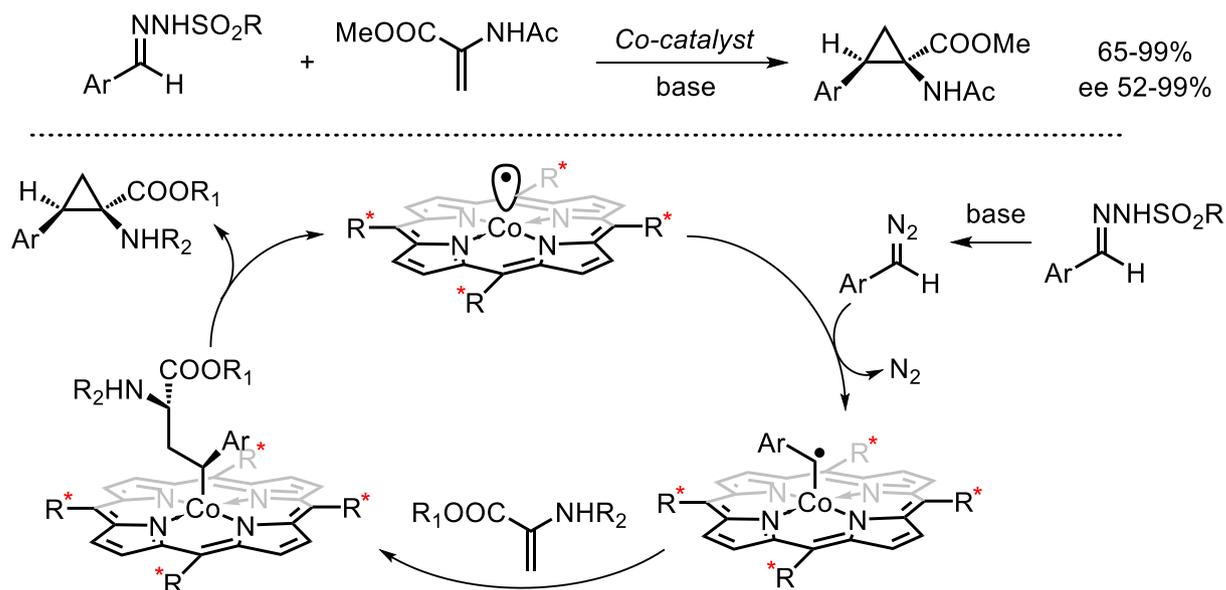
Схема 12:



Авторы работы [34] объединили две предыдущие идеи: циклопропанировали защищенный дегидроаланин *in situ* генерируемыми диазо-соединениями в присутствии

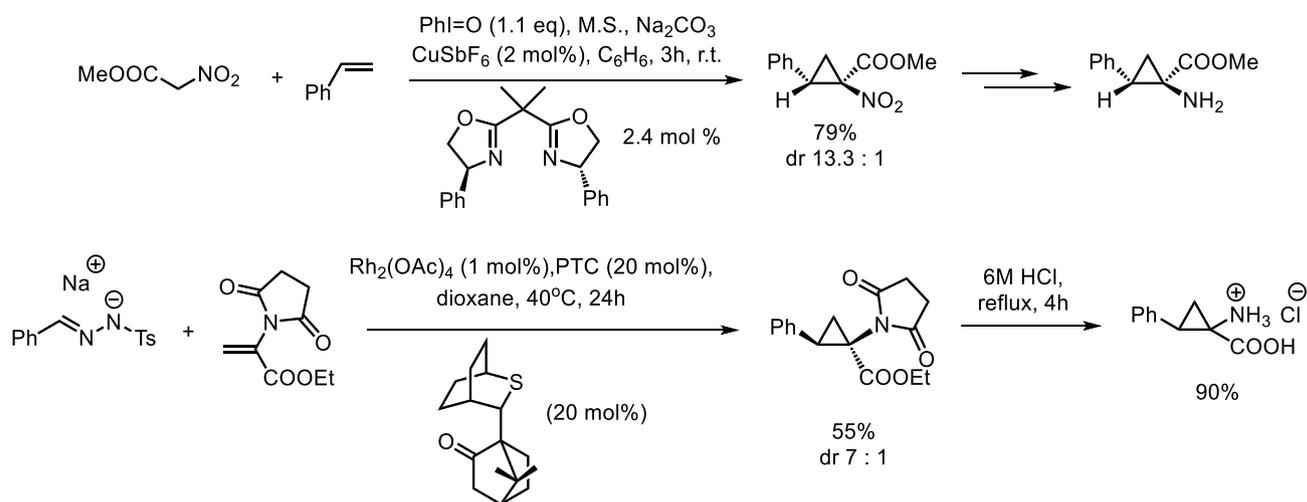
хиральных комплексов кобальта (схема 13). Экспериментальными и расчетными методами авторы показали, что замыкание циклопропанового фрагмента происходит в координационной сфере металла.

Схема 13:



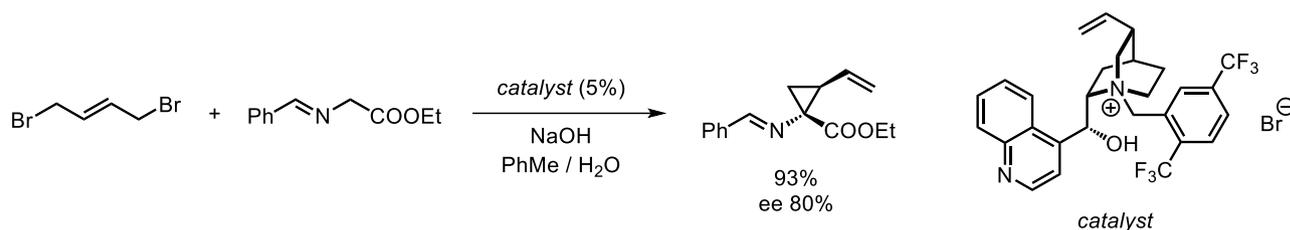
Возможен и альтернативный подход, с *in situ* генерацией металл-карбеновых комплексов (схема 14) [35]. Например, в работе [36] использовали тозилгидразониевую соль и родиевый катализатор с лигандом на основе природной камфоры.

Схема 14:



Хиральный катализатор можно использовать не только для генерации карбенов, но и в реакциях нуклеофильного замещения. Так, в работе [37] защищенный глицин алкилировали 1,4-диброутоном-2 в присутствии хирального межфазного катализатора на основе цинхонидина (схема 15).

Схема 15:



2.1.2. Использование хиральной темплаты

Поскольку оптически чистые реагенты часто достаточно дороги, а стадия замыкания циклопропана редко бывает завершающей (часто после этого необходимо удалять специфические защитные группы или проводить более сложные многостадийные превращения), более целесообразно вводить оптически неактивную аминокислоту (глицин или дегидроаланин) в состав рециклизуемой хиральной темплаты (схема 16): в этом случае после получения целевой аминокислоты вспомогательный хиральный фрагмент можно выделить и использовать повторно. Темплата должна быть стабильной в кислой или щелочной среде, при этом обеспечивая возможность выделения модифицированной аминокислоты; вспомогательный хиральный фрагмент не должен эпимеризоваться в ходе функционализации аминокислоты. Этим требованиям удовлетворяют темплаты в виде имина, амида или основания Шиффа (схема 17), для которых стандартным способом выделения аминокислоты является кислотный гидролиз.

Схема 16:

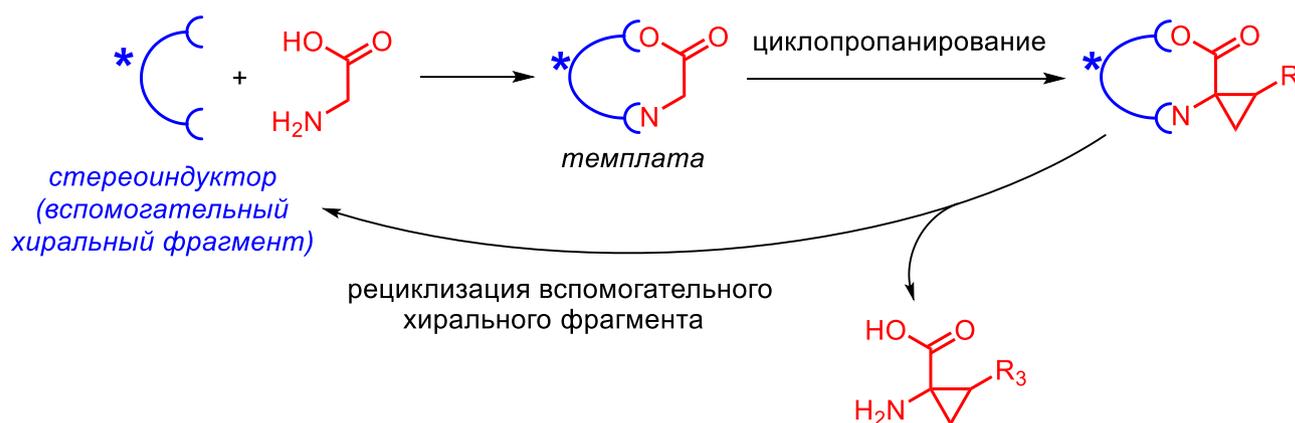
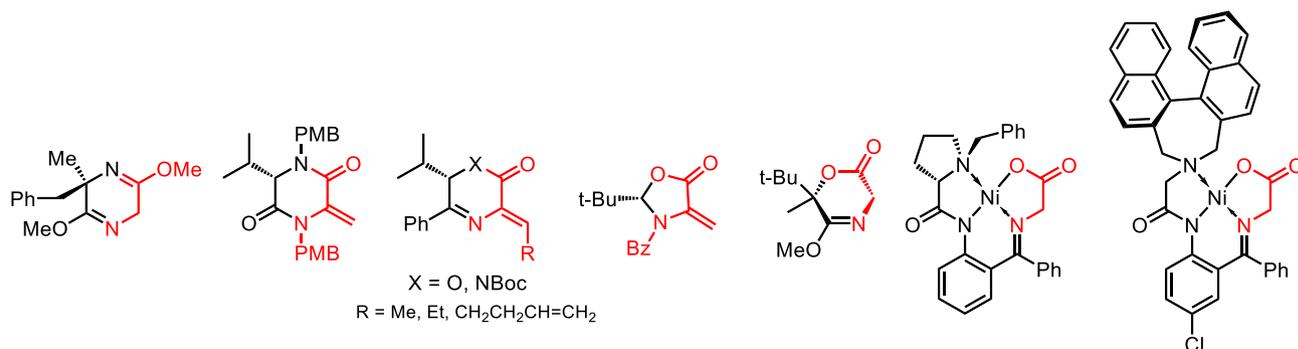


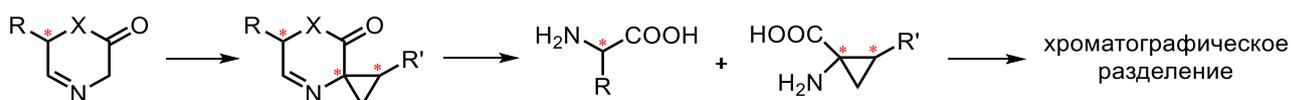
Схема 17:



К темплатам на основе глицина или дегидроаланина применимы все перечисленные выше методы циклопропанирования: последовательные реакции нуклеофильного замещения (первой стадией может быть присоединение по Михаэлю), использование илидов серы (реакция Кори-Чайковского) и фосфора, применение диазосоединений.

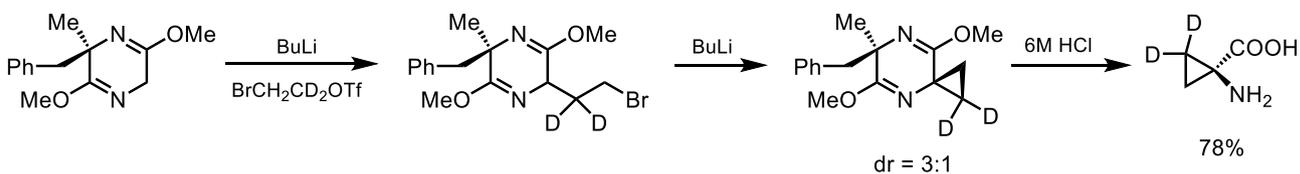
Рассмотрим сначала «безметалльные» темплаты. Часто они представляют собой циклический дипептид, состоящий из вспомогательной и модифицируемой аминокислот (схема 18). В качестве вспомогательных аминокислот используют α -метилфенилаланин [38] или валин [39–42]. Основным недостатком «безметалльных темплат» является необходимость хроматографического разделения целевой и вспомогательной аминокислот.

Схема 18:



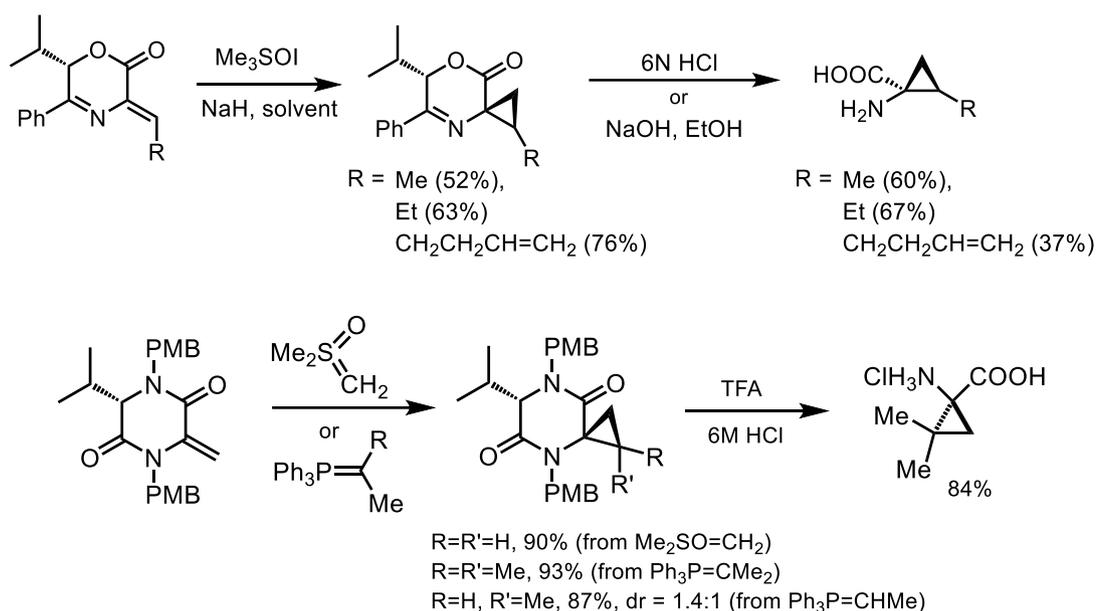
В работе [38] модифицировали глицин в темплате на основе α -метилфенилаланина (схема 19). Циклопропановый фрагмент создавали путем последовательных реакций нуклеофильного замещения.

Схема 19:



В работах [39–42] модифицировали дегидроаланин в темплатах на основе валина (схема 20). Циклопропановый фрагмент создавали с помощью илидов серы или фосфора. Для создания двух стереоцентров вводили заместитель в аминокислоту (использовали метилдегидроаланин) или илид. Введение заместителя в илид обеспечивает лучшие выходы, но хуже стереоселективность реакции.

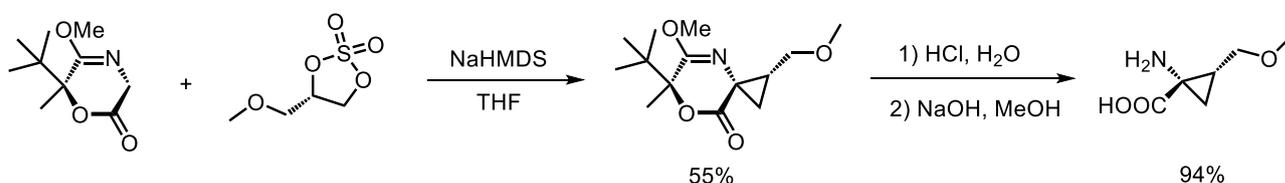
Схема 20:



Использование фенилдиазометана вместо илидов привело к значительному снижению выхода и стереоселективности: были получены 4 диастереомера в соотношении 4.5 : 2.5 : 1 : 1 с общим выходом 56% [39].

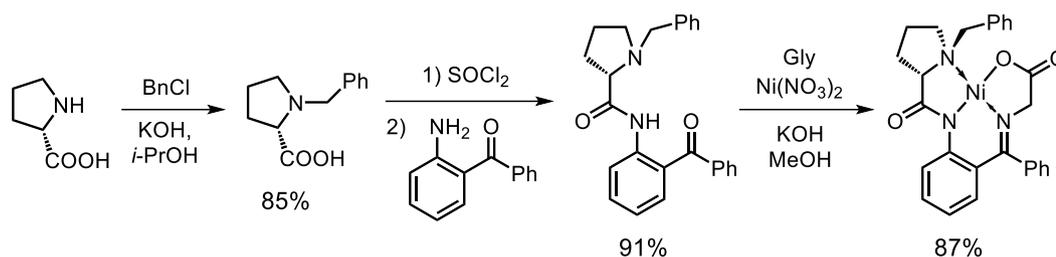
«Безметалльные» темплаты можно делать не только на основе природных аминокислот, но и на основе 2-гидроксиаминокислот (схема 21) [43].

Схема 21:



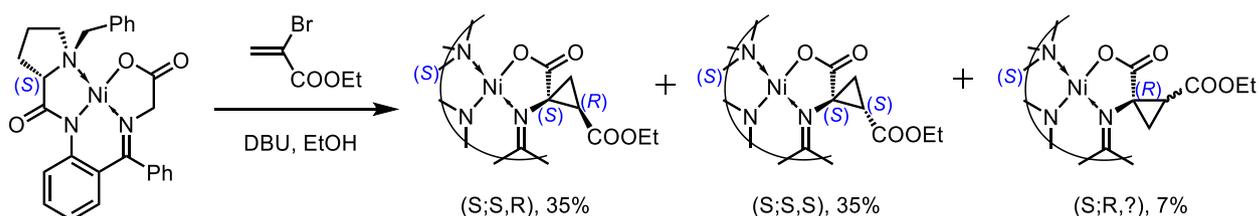
Важным преимуществом модификации аминокислоты в составе хирального металлокомплекса является легкость разделения целевой аминокислоты и вспомогательного хирального фрагмента, поскольку они сильно различаются по структуре. В 1980-х годах проф. Белоконом для этой цели были предложены комплексы никеля с основанием Шиффа [44]. Вспомогательный хиральный фрагмент состоит из амида бензилпролина и орто-аминобензофенона. Хотя на первый взгляд структура комплекса может показаться непростой, его можно с высоким выходом получить из коммерчески доступных реактивов трехстадийным синтезом (схема 22).

Схема 22:



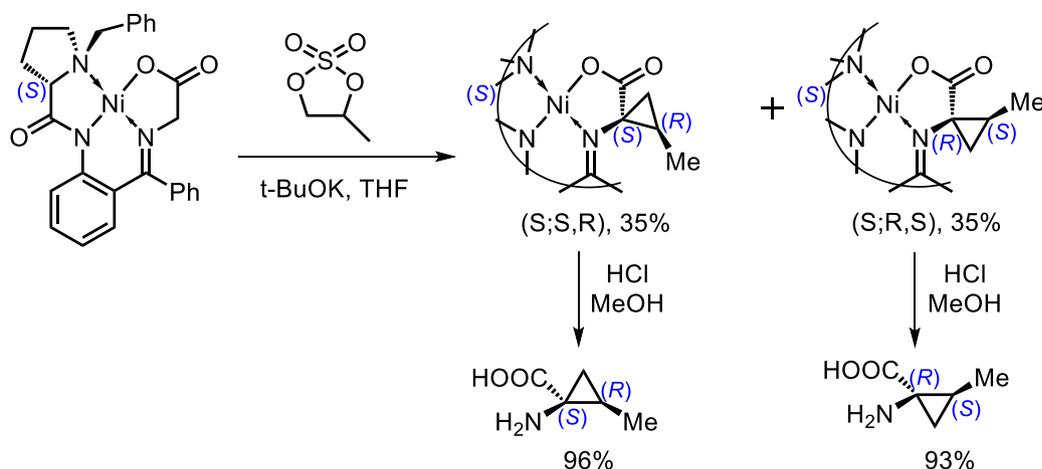
Эти комплексы были использованы в том числе для синтеза α,α -циклопропанаминокислот. В работе [45] циклопропановый фрагмент создавали путем присоединения по Михаэлю с последующим нуклеофильным замещением (схема 23).

Схема 23:



Для получения метилциклопропанованного комплекса использовали последовательное нуклеофильное замещение в пропиленсульфате (схема 24) [46]. При использовании рацемата пропиленсульфата образуется два диастереомера в равных соотношениях. Если же использовать оптически чистый пропиленсульфат, целевой продукт может быть получен в виде одного диастереомера (конфигурация зависит от конфигурации стереоцентра в пропиленсульфате).

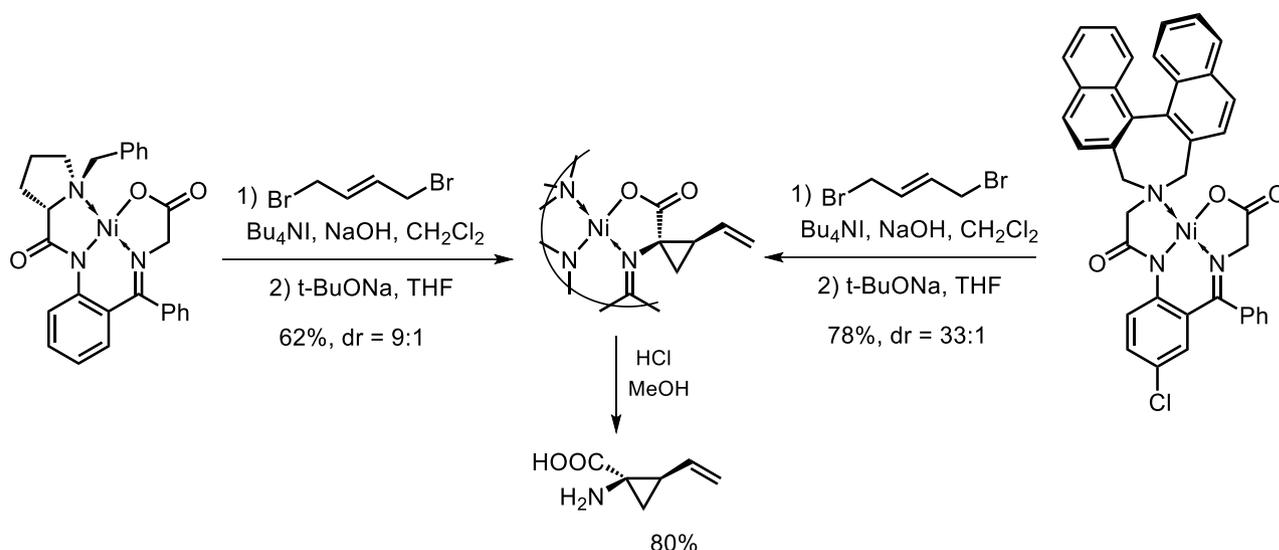
Схема 24:



Винилциклопропановую аминокислоту получали [47] путем последовательных реакций нуклеофильного замещения в 1,4-дибромбутене-2 (схема 25). Использование новой

темплаты с бинафтильным фрагментом позволило увеличить выход (до 78%) и стереоселективность (dr до 97%) [48].

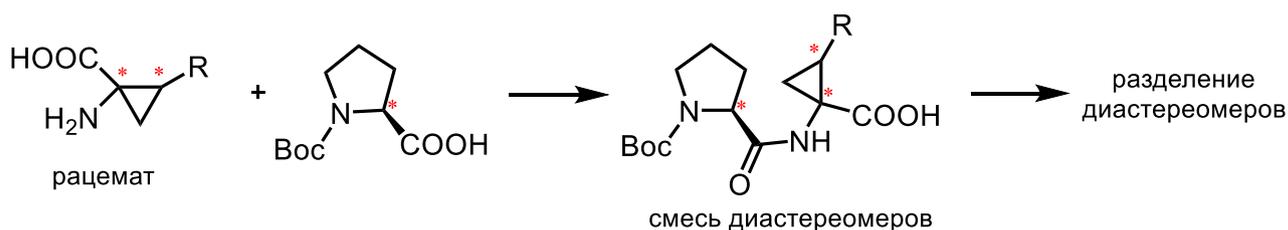
Схема 25:



2.1.3. Кинетическое расщепление рацемата

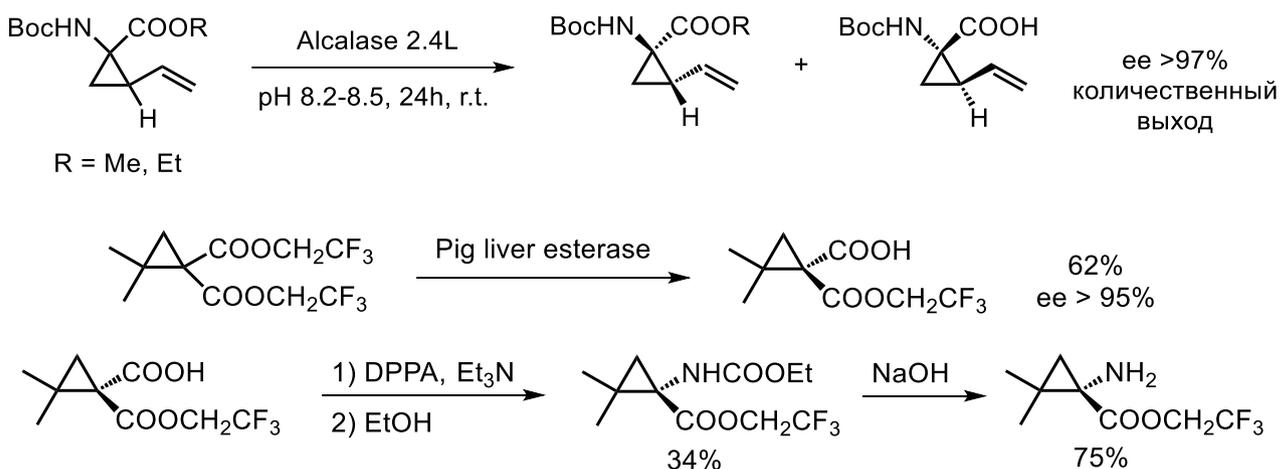
Другим эффективным и технически простым способом синтеза энантиомерно чистых веществ является кинетическое расщепление рацемата. Применительно к аминокислотам этот подход был реализован несколькими способами: путем получения пептида с природной аминокислотой (пролином [49–52] или валином [53]) с последующим хроматографическим разделением диастереомеров (схема 26); с помощью ферментативного гидролиза сложноэфирной группы [54,55]; а также разделением энантиомеров с использованием хиральной ВЭЖХ [56,57]. Главным недостатком всех этих подходов является потеря половины вещества.

Схема 26:



Пример энантиоселективного ферментативного гидролиза сложноэфирных групп [54,55] показан на схеме 27. Этот подход может использоваться как на заключительной стадии [54], так и с последующим превращением свободной карбоксильной группы в амино-группу [55].

Схема 27:

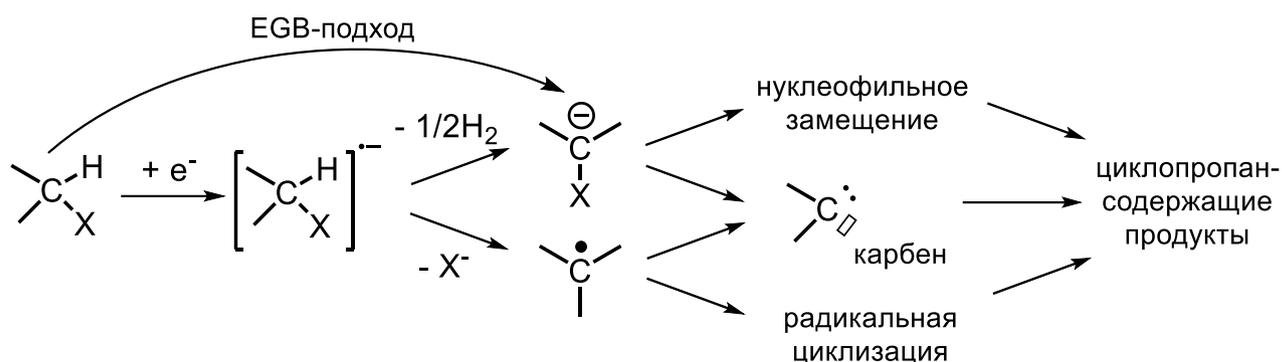


2.2. Стереоселективное электрохимическое циклопропанирование

Электрохимические подходы в некоторых случаях оказываются более удобными и дешевыми, чем перечисленные выше химические подходы. Реакции протекают в более мягких условиях, обеспечивается бóльшая толерантность к функциональным группам. Нам не удалось найти литературных примеров энантиоселективного электрохимического циклопропанирования, поэтому будут рассмотрены только диастереоселективные методы. Электрохимия позволяет реализовывать как стандартные способы создания циклопропанового цикла, например, путем реакций нуклеофильного замещения, так и использовать радикальную циклизацию.

Поскольку в создании трехчленного цикла часто используются реакции нуклеофильного замещения, в электрохимических подходах чаще всего генерируют активные нуклеофилы путем электрохимического восстановления. В результате, после первичных превращений анион-радикала, возможно образование следующих интермедиатов: анионов (которые затем могут вступать в реакции нуклеофильного замещения), карбенов и радикалов (возможна внутримолекулярная циклизация) (схема 28).

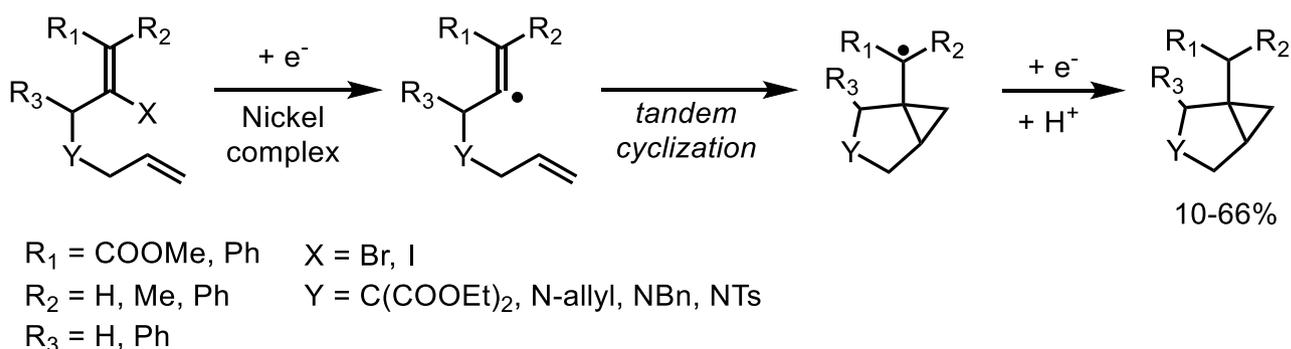
Схема 28:



EGB = электрогенерированное основание

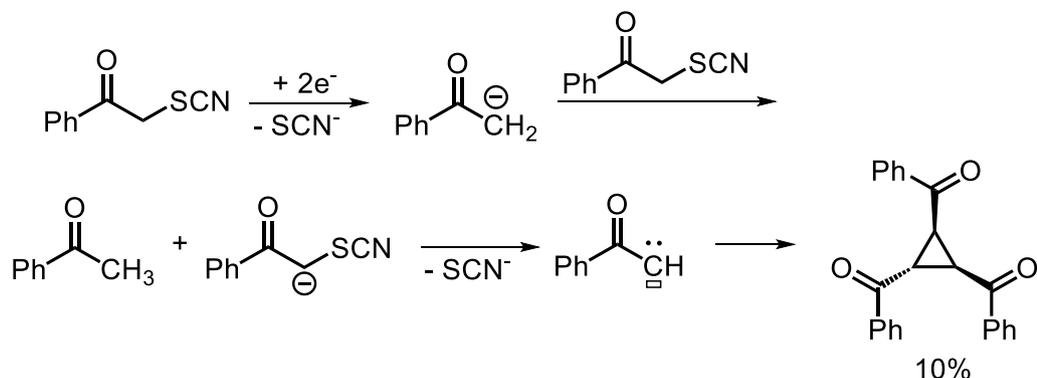
Для осуществления внутримолекулярной радикальной циклизации использовали восстановление субстрата, содержащего винилгалогенидный фрагмент, в присутствии комплексов никеля (схема 29) [58]. Никель играет роль не только медиатора, но и стабилизирует образующиеся радикальные интермедиаты.

Схема 29:



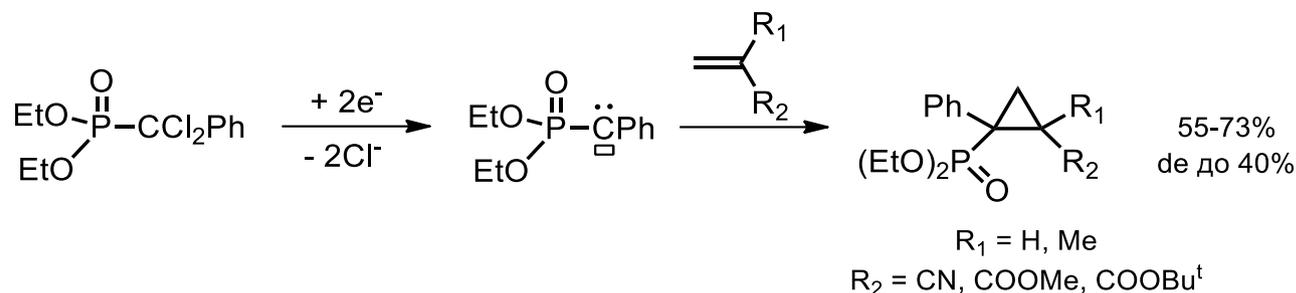
В работах [59,60] электрохимическим восстановлением фенацилтиоцианата генерировали карбены, которые способны тримеризоваться с образованием три-фенацилциклопропана в виде единственного транс-диастереомера (схема 30) [60].

Схема 30:



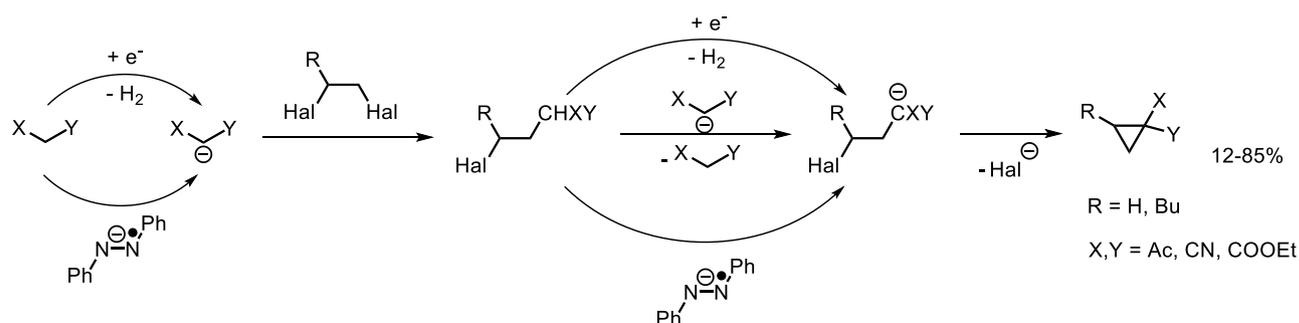
В работе [59] карбен получали путем восстановления α,α -дигалогеналканов и *in situ* вводили в реакцию с акцепторами Михаэля (схема 31).

Схема 31:



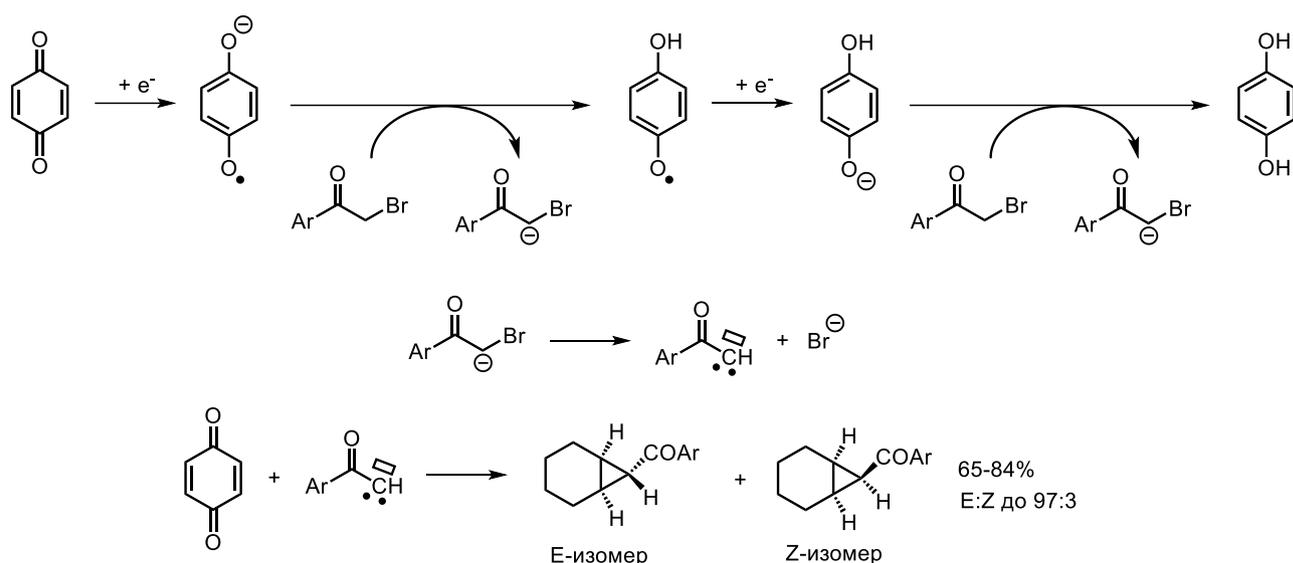
Электрохимически генерировать анионы можно двумя способами: используя прямое восстановление (обычно на платиновом электроде) или с использованием электрогенерированных оснований (EGB). В работе [61] сравнивали эти подходы для депротонирования производных малоновой кислоты с последующим алкилированием 1,2-дигалогеналканами (схема 32). В качестве электрогенерируемого основания использовали азобензол, что позволило увеличить выход (с 12% до 85%) при алкилировании трудно восстанавливаемых субстратов.

Схема 32:



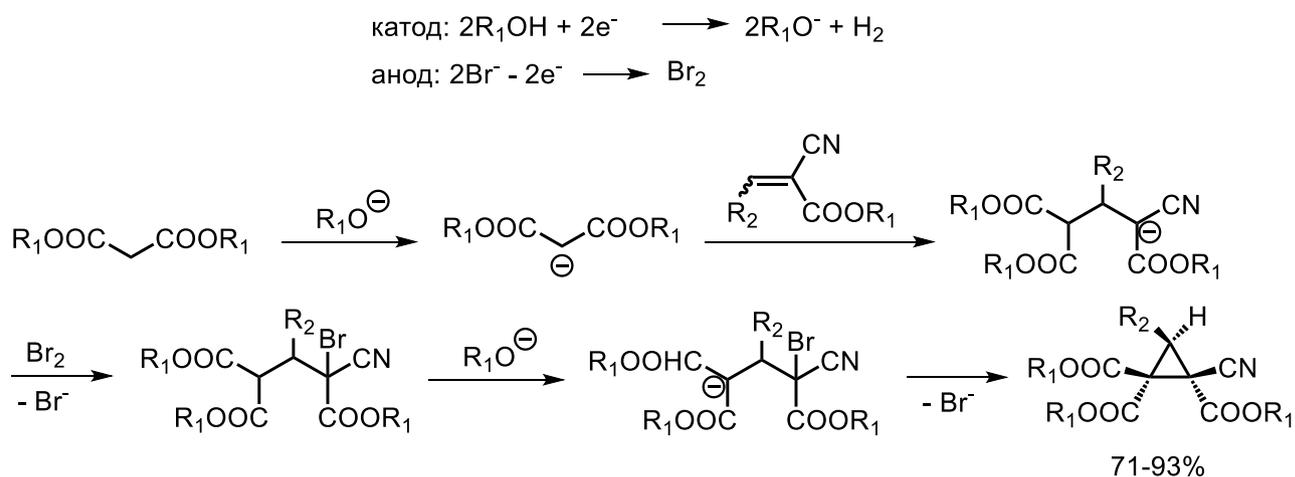
Использование анион-радикала бензохинона в качестве EGB [62] для депротонирования α -бромацетофенона привело к тому, что образующийся фенацилкарбен сразу вступал в реакцию с еще одной молекулой бензохинона (схема 33).

Схема 33:



В работах [63–65] были совмещены две идеи: использование EGB и медиаторное (каталитическое) окисление. На аноде окисляли галогенид с образованием Hal_2 , на катоде восстанавливали спирт с образованием алкоголята (схема 34). Субстрат сначала депротонируется алкоголятом, затем анион вступает в реакцию с акцептором Михаэля, далее продукт снова депротонируется и взаимодействует с Hal_2 . Затем снова происходит депротонирование и замыкание циклопропанового фрагмента с высвобождением галогенид-аниона. Эта система успешно работает на широком круге субстратов.

Схема 34:

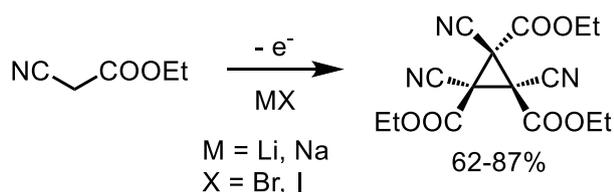


$\text{R}_1 = \text{Me}, \text{Et}$

$\text{R}_2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{Me}, \text{Et}, \text{n-Pr}$

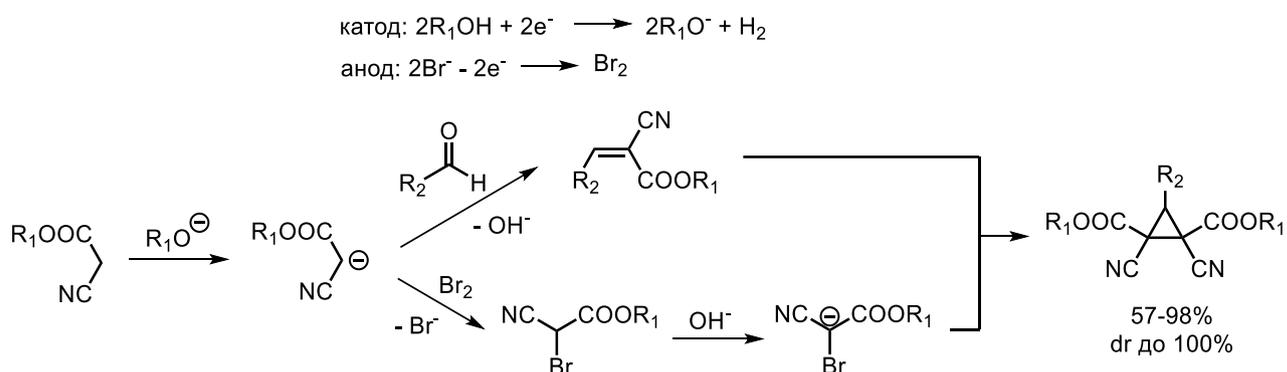
При высокой CN-кислотности субстрата возможно его восстановление без использования EGB (схема 35) [66].

Схема 35:



Для нестабильных и очень активных акцепторов Михаэля возможно их электрохимическое генерирование их *in situ* [67], что позволяет увеличить выход (схема 36).

Схема 36:

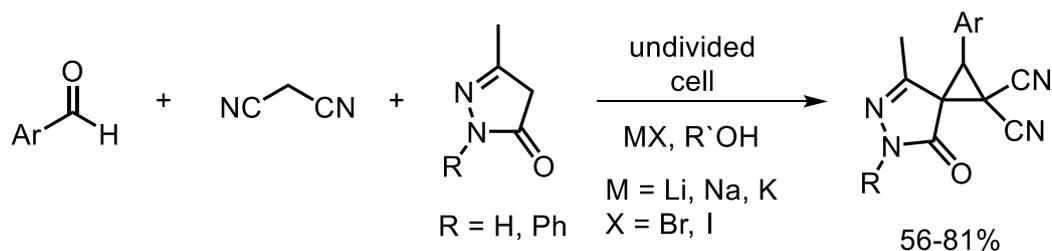


$\text{R}_1 = \text{Me, Et}$

$\text{R}_2 = \text{H, Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-IC}_6\text{H}_4$

На основе этого подхода была разработана многокомпонентная реакция, позволяющая получать спироциклопропилпиразолоны с хорошими выходами (схема 37) [68].

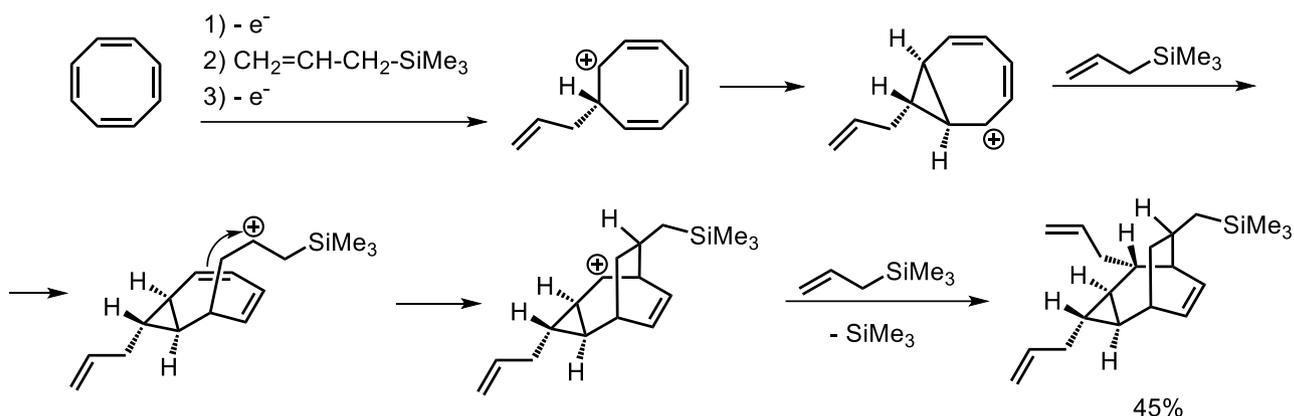
Схема 37:



Ar = H, 3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄,
 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄,
 3-Py, 4-Py, α-Napht

Известен всего один пример окислительного циклопропанирования [69]. Окислением циклооктатетраена в присутствии аллилтриметилсилана и последующих каскадных катионных превращений был получен циклопропан-содержащий целевой продукт в виде единственного диастереомера с выходом 45% (схема 38).

Схема 38:

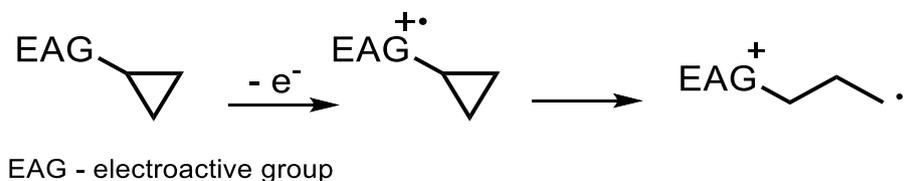


2.3. Электрохимические подходы к раскрытию циклопропанового цикла.

Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов в последнее время стало очень актуальной темой [70,71]. Этот тип реакций хорошо изучен и активно применяется в синтезе ациклических, карбо- и гетероциклических соединений [72,73]. Донорно-акцепторные циклопропаны представляют собой легко доступный эквивалент 1,3-цвиттер-ионов [74]. Обычно для реализации этого превращения используют кислоты Льюиса, что ограничивает круг заместителей.

Электрохимическое одноэлектронное раскрытие циклопропанового фрагмента приводит к ион-радикальным интермедиатам вместо цвиттер-ионных (схема 39). Появление радикального центра в α -положении приводит к раскрытию трех-членного цикла (аналогично тому, как это реализуется в «радикальных часах» [75]). Соответственно, электроактивная группа должна быть непосредственным заместителем у циклопропана.

Схема 39:

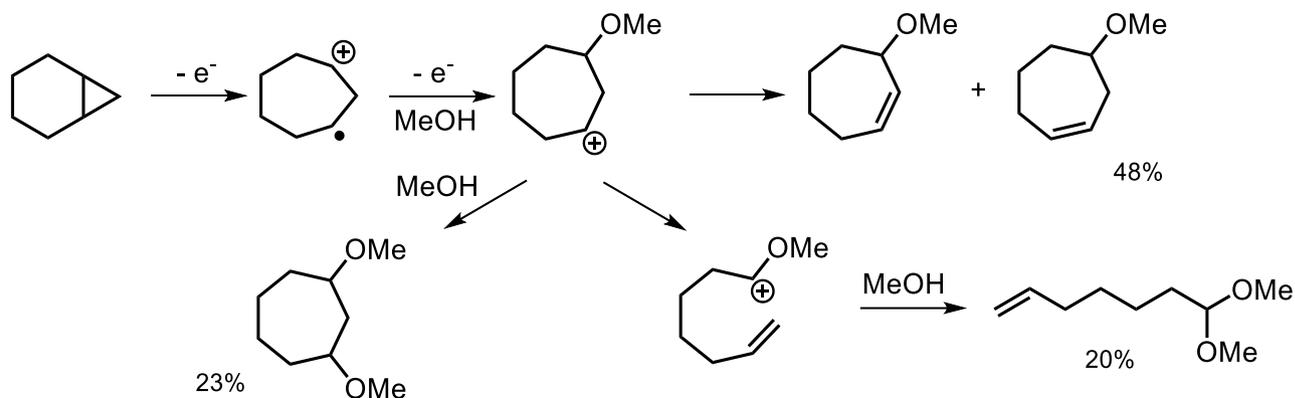


2.3.1. Окислительное раскрытие

В литературе известны методы как окислительного, так и восстановительного раскрытия циклопропана. Окислительное раскрытие изучено гораздо более широко. Для его реализации у циклопропана должны быть донорные заместители, способные окисляться и стабилизировать образующийся катион-радикал. Простейший вариант с алкильными заместителями был реализован в работах [76–78]. Образующийся катион-радикал может

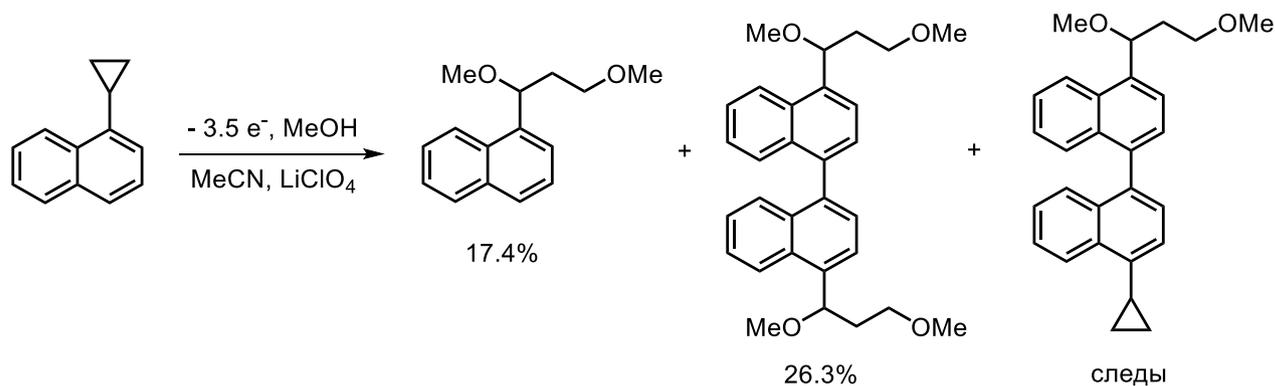
претерпевать различные превращения (схема 40): взаимодействие с растворителем (метанолом), «выброс» протона, перегруппировки.

Схема 40:



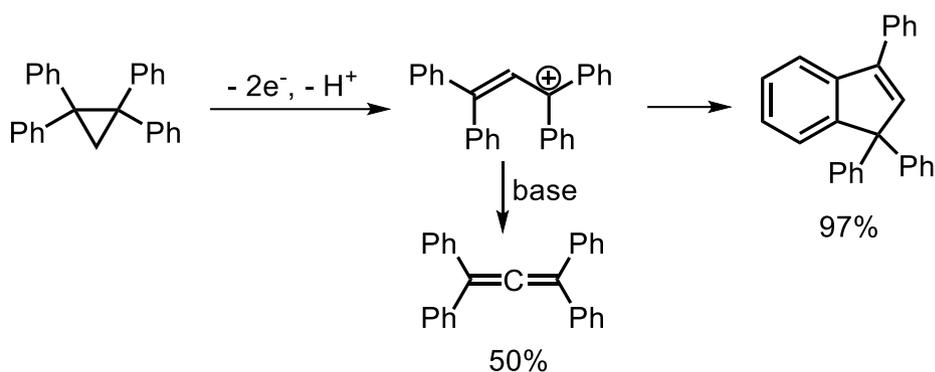
Помимо алкильных заместителей стабилизировать катионные интермедиаты можно арилами [79,80]. В этом случае катион-радикальные интермедиаты оказываются более стабильными, однако при их последующих превращениях затрагиваются фенильные фрагменты. В работе [79] окисляли циклопропилнафталины в присутствии метанола (схема 41). При этом образовывались 1,3-диметоксипроизводные, а также наблюдалась димеризация по пара-положениям относительно трех-членного цикла.

Схема 41:



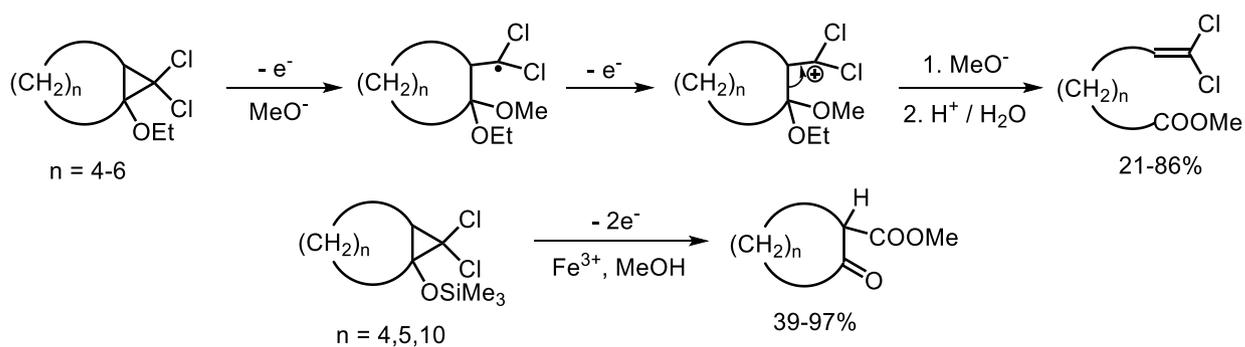
В работе [80] окисляли 1,1,2,2-тетрафенилциклопропан (схема 42). Образующийся при этом аллильный катион внутримолекулярно циклизовался с образованием 1,1,3-трифенилидена. Интересно отметить, что в присутствии основания основным продуктом становился тетрафенилаллен.

Схема 42:



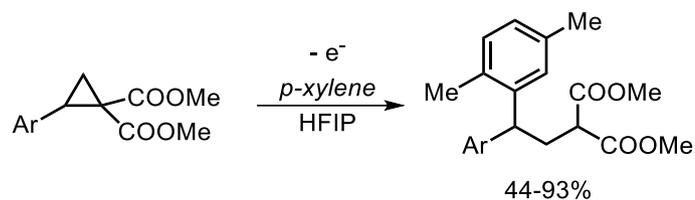
В качестве донорных заместителей также возможно использование OR [81,82], SPh [83], NR₂-групп. В работах [81,82] окисляли бициклические соединения, содержащие OR-группу и галогениды у циклопропанового фрагмента (схема 43). Алкокси-группа являлась электроактивной, а галогениды стабилизировали радикальный центр после раскрытия циклопропана. Катионный центр взаимодействовал с нуклеофильным растворителем (метанолом), а радикальный подвергался дальнейшему окислению с [1,2]-сигматропным сдвигом, приводящей к ациклическим ненасыщенным эфирам. Авторы [82] показали, что при окислении подобных веществ в присутствии соли железа (III) перегруппировка не происходит, конечным продуктом являются бета-кетоэфиры.

Схема 43:



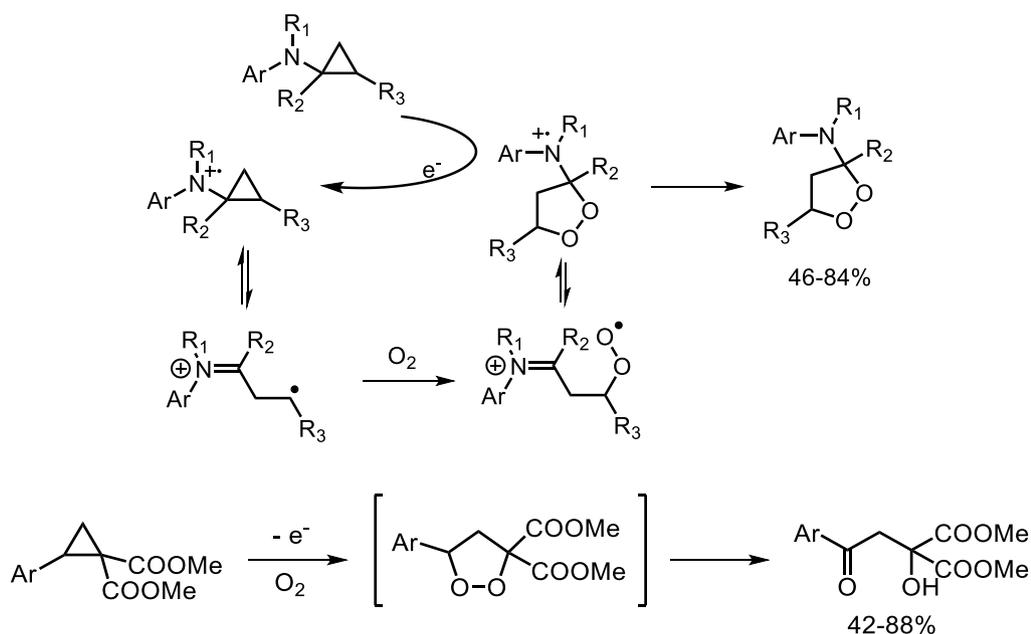
Образующийся после окислительного раскрытия катионный центр можно перехватывать не только внутримолекулярно или растворителем, но и дополнительными нуклеофилами. В работе [84] проводили реакцию Фриделя-Крафтса с участием донорного ArH (схема 44). Реакцию проводили в неразделенной ячейке, что позволяло остающийся радикальный центр далее восстановить и протонировать.

Схема 44:



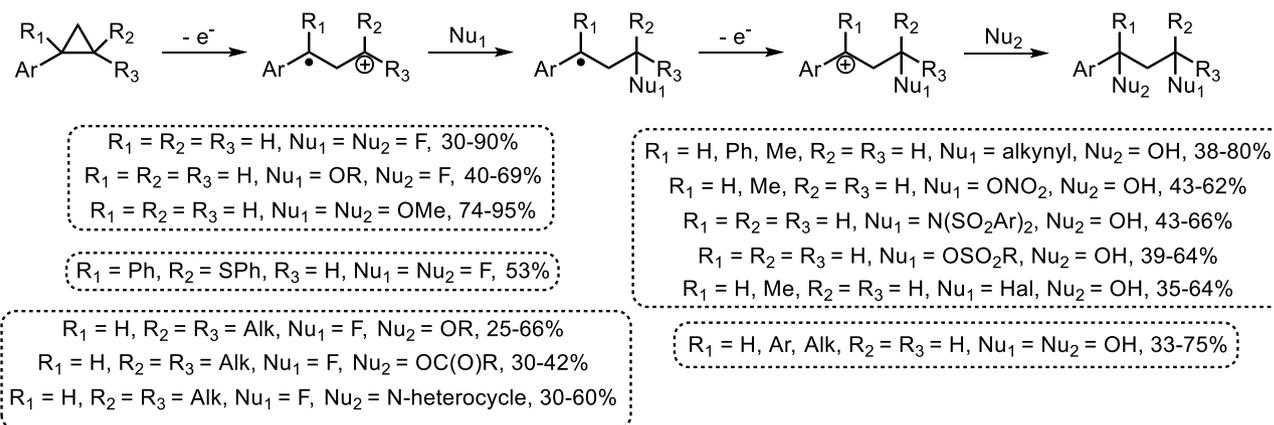
Раскрытие циклопропанов в присутствии кислорода воздуха позволяет перехватывать радикальный центр. Эту реакцию удалось провести в электрокаталитическом варианте. В результате были получены эндо-пероксиды [85], которые можно дальше *in situ* окислять до гидроксикетонов [86,87] (схема 45).

Схема 45:



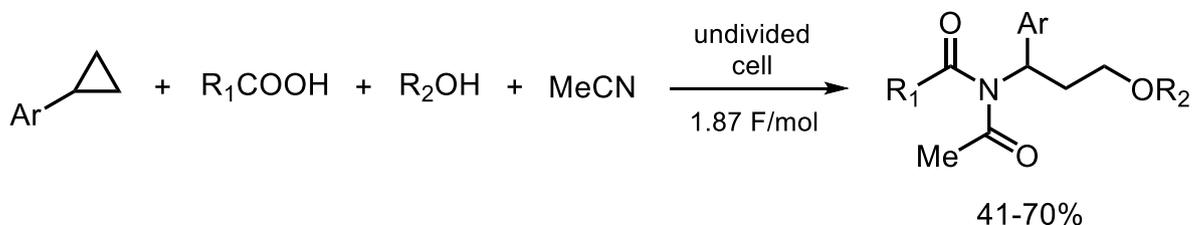
Наиболее развивающимся в последнее время направлением является нуклеофильная 1,3-функционализация. Были разработаны подходы, позволяющие вводить фторид и/или алкоксид [88,89] (региоселективностью можно управлять варьированием соотношения $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}$ / MeOH); фторид и карбокислат, N-гетероцикл [90]; гидроксид и алкинил, $-\text{ONO}_2$, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{Ar})_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}$, галогенид [91]; проводить дигидроксилирование [92] (схема 46).

Схема 46:



Авторам [93] удалось разработать четырехкомпонентную реакцию алкоксамидирования (схема 47).

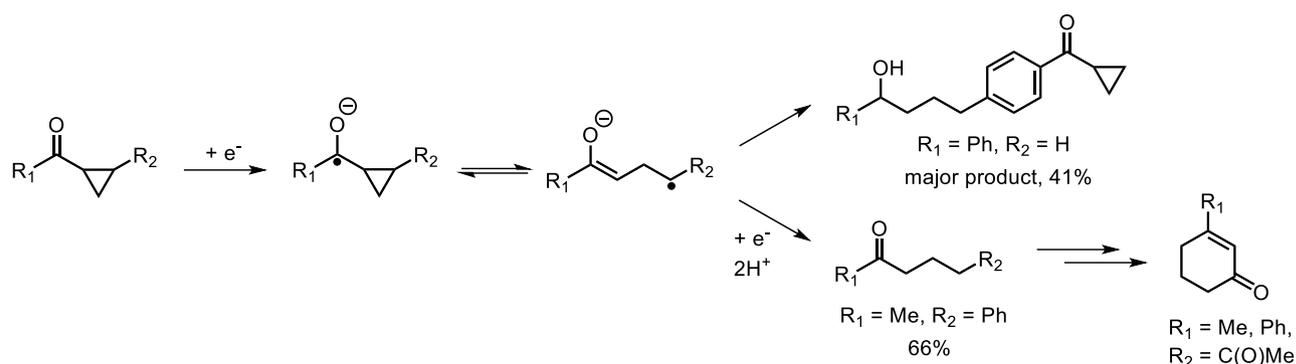
Схема 47:



2.3.2. Восстановительное раскрытие

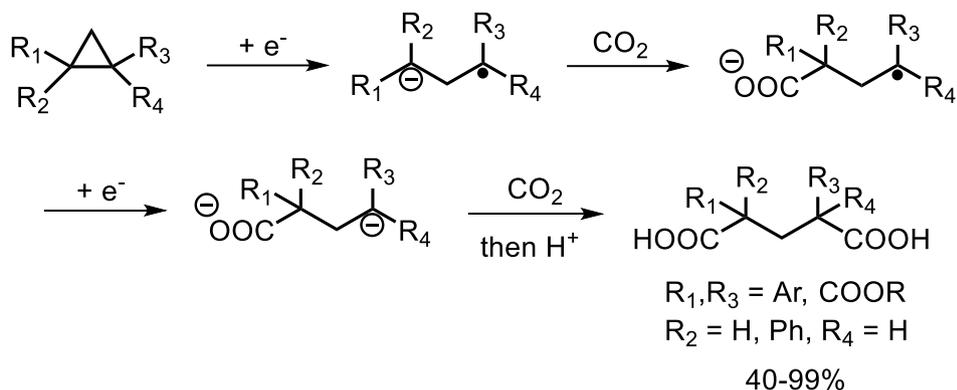
Примеров восстановительного электрохимического раскрытия циклопропана известно гораздо меньше. Для его реализации необходим циклопропан с акцепторными заместителями (COOR [76–78], NO₂ [94,95]). Однако это условие не всегда является достаточным. В случае циклопропилкетонов для реализации раскрытия трех-членного цикла важным оказывается наличие второго заместителя, способного стабилизировать радикальный центр (фенильный заместитель, кето-группа) [96–98] (схема 48). Восстановление протекает двухэлектронно, авторами были выделены продукты последующего протонирования. При отсутствии стабилизирующего радикальный центр заместителя, восстановление становится обратимым. Тем не менее, авторам удалось получить продукты димеризации радикалов.

Схема 48:



Восстановление 1,2-диарилциклопропанов и 2-арилциклопропанкарбоксилатов в присутствии углекислого газа позволило получить 1,3-дикарбоновые кислоты (схема 49) [99].

Схема 49:



Таким образом, приведенный анализ литературы позволяет сделать следующие выводы. Несмотря на востребованность энантиомерно чистых α, α -циклопропанаминокислот в составе лекарственных препаратов, известно очень ограниченное число методов их стереоселективного синтеза. Одним из наиболее удобных методов стереоселективного циклопропанирования является использование хиральной темплаты, поскольку в этом случае наиболее эффективно используются хиральные реагенты. В литературе нет примеров электрохимического циклопропанирования в составе хиральной темплаты. Одной из целей настоящей работы будет разработка новых химических и электрохимических подходов к синтезу α, α -циклопропанаминокислот в составе хиральной темплаты.

Другой актуальной темой является раскрытие циклопропанового фрагмента. Несмотря на большую известность концепции донорно-акцепторных циклопропанов, электрохимическое раскрытие циклопропанового фрагмента изучено очень ограниченно. Особенно мало примеров восстановительного раскрытия. В известных литературных

примерах электрохимическое раскрытие циклопропанового фрагмента основано на принципе «радикальных часов». Примеров электрохимического раскрытия циклопропанового кольца в стереоселективном варианте или в составе комплексов металлов найдено не было. Поэтому другой целью работы является изучение восстановительного раскрытия циклопропанового фрагмента в составе хиральных комплексов металлов.

3. Обсуждение результатов

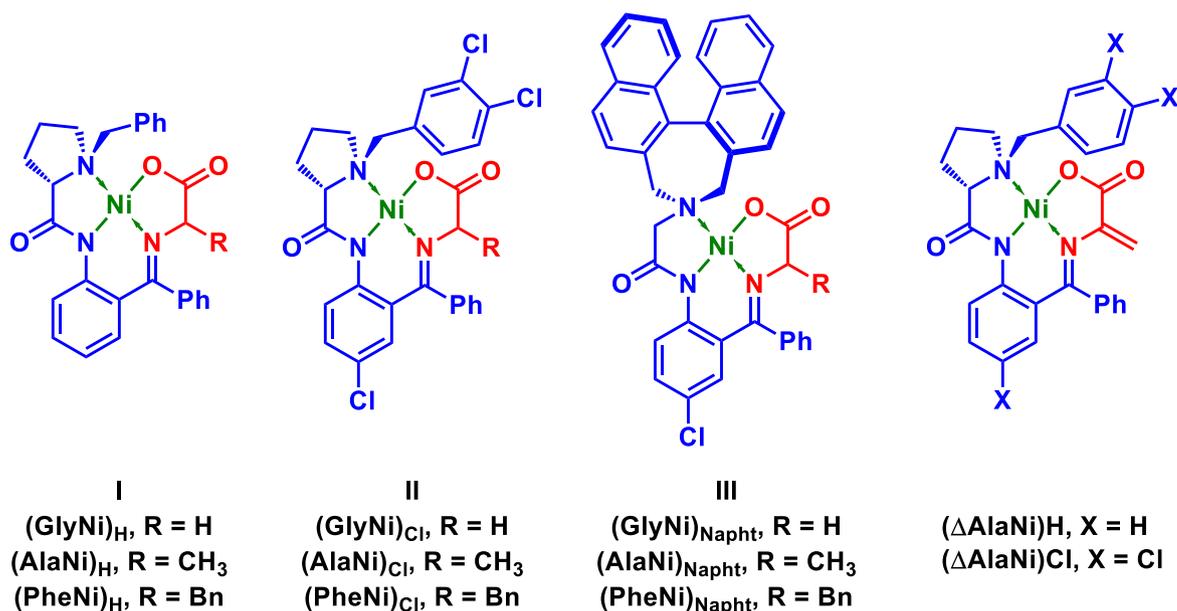
3.1. Сравнительный анализ хиральных стереоиндукторов для синтеза аминокислот в составе комплексов Ni(II)¹

Как было показано в обзоре литературы, одним из самых простых и дешевых способов стереоселективного синтеза аминокислот является использование хиральных металл-содержащих темплат. В настоящей работе в качестве исходных соединений использованы глициновые и дегидроаланиновые производные (схема 50), поскольку депротонированная форма глициновых комплексов проявляет нуклеофильные свойства, а дегидроаланиновые комплексы – электрофильные свойства (акцепторы Михаэля), что позволяет проводить модификацию аминокислотного фрагмента полярными реагентами обоих типов.

При проведении стереоселективного электросинтеза в координационной сфере хиральных металлокомплексов, одним из ключевых моментов является правильный выбор стереоиндуктора. Для синтеза аминокислот в составе комплексов никеля наиболее широко используемым является стереоиндуктор на основе пролина, предложенный профессором Ю.Н. Белоконом [44]. В последнее время появились новые лиганды с разными элементами хиральности (имеющих стереоцентр с заданной конфигурацией или аксиально-хиральный фрагмент) [100–103]. Однако сравнительный анализ их эффективности ранее не проводился. В качестве объектов исследования были выбраны комплексы Ni(II) с основанием Шиффа глицина или аланина и тремя различными стереоиндукторами: (*S*)-*N*-бензилпролин, конденсированный с 2-аминобензофеноном (**I**); (*S*)-*N*-2,3-дихлорбензилпролин, конденсированный с 2-амино-5-хлорбензофеноном (**II**); (*R*)-4,5-дигидро-3*H*-динафто[2,1-*c*:1',2'-*e*]азепин, конденсированный с 2-(2-бромацетамидо)-5-хлорбензофеноном (схема 50). В случае стереоиндукторов **I** и **II** использовали легко доступный природный (*S*)-пролин. Ранее было показано [104], что такой выбор конфигурации пролинового фрагмента всегда обеспечивает бóльшую термодинамическую стабильность диастереомера никелевого комплекса с (*S*)-конфигурацией α -стереоцентра остатка аминокислоты (включённого в комплекс в виде основания Шиффа, см. схему 1). Для стереоиндуктора **III** конфигурация бинафтильного фрагмента выбиралась таким образом, чтобы диастереомер с (*S*)-конфигурацией аминокислотного фрагмента также был более устойчивым.

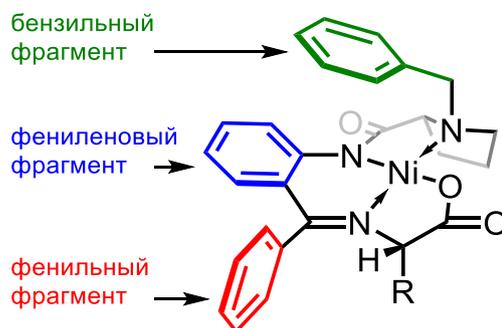
¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Levitskiy Oleg A., Aglamazova Olga I., Soloshonok 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, личный вклад автора в которую составлял 30%.

Схема 50:



Ниже проведён детальный сравнительный анализ реакционной способности никелевых комплексов аминокислот с тремя выбранными стереоиндукторами. Вначале изучается вопрос редокс-стабильности глициновых комплексов в разных редокс-состояниях, что необходимо для понимания редокс-химии комплексов, замещённых по α-положению. Затем предлагается электрохимический способ оценки нуклеофильности соответствующих депротонированных форм трёх исследуемых глициновых комплексов. Наконец, рассматривается природа стереонаведения в реакциях с участием этих комплексов. Для удобства описания внутримолекулярных взаимодействий в структуре комплекса ниже в тексте используются следующие обозначения его фрагментов (схема 51):

Схема 51:



3.1.1. Вольтамперометрическое тестирование возможности дальнейшей редокс-функционализации

Поскольку одной из основных задач настоящей работы являлась электрохимическая функционализация аминокислот в составе комплексов Ni(II), необходимо было проверить редокс-устойчивость комплексов с выбранными стереоиндукторами. Никелевые комплексы

глицина с тремя разными стереоиндукторами можно рассматривать как редокс-активные молекулярные платформы: в α -положение вместо атомов водорода могут быть введены различные заместители, а окисление или восстановление комплекса-платформы позволит настраивать электронную плотность в области боковой цепи аминокислоты для последующих химических или электрохимических превращений. Необходимым условием возможности селективной реализации электрохимических превращений по боковой аминокислотной цепи является редокс-стабильность остальной части комплекса (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 $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$. Электрохимические свойства комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$ были исследованы ранее [105], в отличие от двух других комплексов. Потенциалы окисления и восстановления были измерены в ацетонитриле, на платиновом дисковом электроде, значения $E_{1/2}$ приведены в таблице 1.

Процесс восстановления для всех трех комплексов является квази-обратимым (рис. 2.), потенциалы $E_{1/2}$ достаточно близки (табл. 1). Введение акцепторных заместителей (атомов хлора) в комплекс $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ немного облегчает его восстановление по сравнению с комплексом $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$. Квази-обратимость восстановления комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ подтверждается линейной зависимостью логарифма тока от логарифма скорости развертки ($\ln i$ vs. $\ln v$) в диапазоне 50 мВ/с – 5 В/с ($\text{tg}\alpha = 0.43$, $k_s = 0.001$ см/с для $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$; $\text{tg}\alpha = 0.42$, $k_s = 0.009$ см/с для $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$).

Окисление комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ протекает по-разному (рис. 1). Известно [105], что комплекс $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$ претерпевает окислительную димеризацию по пара-положению фениленового фрагмента. Однако в комплексах $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ это положение заблокировано атомом хлора, который предотвращает димеризацию и делает окисление химически обратимым (поскольку отрыв катиона Cl^+ очень невыгоден). Окисление комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ является квази-обратимым на скоростях развертки потенциала 50 мВ/с – 5 В/с ($\text{tg}\alpha = 0.43$, $k_s = 0.03$ см/с). Окисление комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ является диффузионно контролируемым: угол наклона в линейной зависимости $\ln i$ vs. $\ln v$ ($\text{tg}\alpha = 0.46$) близок к теоретическому значению 0.5.

Таким образом, катодная активация боковой цепи аминокислотного фрагмента возможна для комплексов со всеми тремя стереоиндукторами. Для анодной функционализации следует выбирать комплексы со стереоиндукторами II и III.

Таблица 1. Редокс-потенциалы комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ (Pt, CH_3CN , 0.05 М Bu_4NBF_4 , 100 мВ/с, vs. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$).

	$(\text{GlyNi})_{\text{H}}$	$(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$	$(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$
Восстановление ($E_{1/2}$, В)	-1.51	-1.43	-1.38
Окисление ($E_{1/2}$ (E_{pa} , 100 мВ/с), В)	(1.32)	1.36 (1.40)	1.24 (1.27)
Окисление депротонированных комплексов (E_{pa} , В, ДМФА, NaBr)	-0.32	-0.22	-0.20

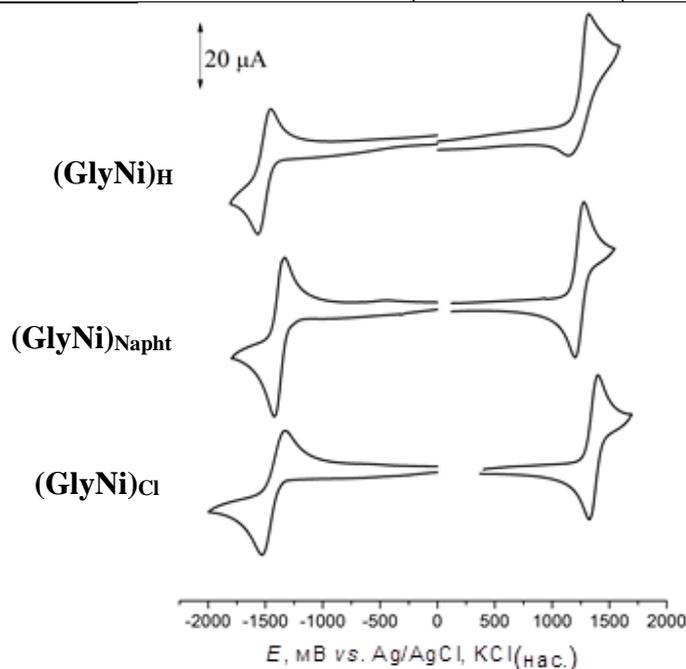


Рис. 2. ЦВА комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ (Pt, CH_3CN , 0.05 М Bu_4NBF_4 , 100 мВ/с, vs. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$).

3.1.2. Электрохимическое депротонирование – определение реакционной способности анионов комплексов

Поскольку ранее прямое сравнение реакционной способности глициновых комплексов со стереоиндукторами **I–III** не проводилось, было интересно применить электрохимические методы не только для исследования стабильности их ион радикальных форм, но и для оценки реакционной способности их широко применяемых производных – депротонированных по α -атому углерода форм. Депротонированная форма этих комплексов – ценный синтетический предшественник ряда функционализированных аминокислот, причём в реакциях функционализации он чаще всего выступает как C-нуклеофил. Было показано [106], что в апротонных средах потенциал окисления нуклеофила хорошо коррелирует с его нуклеофильностью. Измерение последней величины требует проведения серии кинетических

экспериментов, что несопоставимо более сложно, чем измерение потенциалов окисления. Поэтому было интересно сравнить друг с другом нуклеофильность трёх карбанионов, генерируемых из глициновых комплексов, измерив потенциал их окисления. Кроме того, поскольку исследуются карбанионы, близкие по стерической нагрузке и природе реакционного центра, полученные электрохимические данные дадут также представление о том, как соотносится кислотность глициновых комплексов с исследуемыми стереоиндукторами.

Оценить свойства анионов комплексов можно путем их количественного электрохимического депротонирования с использованием анион-радикала азобензола в качестве электрогенерируемого основания [107] и последующего измерения потенциала окисления аниона. На вольтамперограмме видно, что обратимая редокс пара $\text{Ph}_2\text{N}_2^{0/-}$ становилась полностью необратимой при добавлении комплекса (рис. 3). Пик, соответствующий ре-окислению анион-радикала азобензола, исчезал, что свидетельствовало о депротонировании комплекса. Появлялся характеристичный пик в области $-0.3 - -0.2$ В, соответствующий окислению аниона комплекса. Потенциалы окисления депротонированных комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ приведены в таблице 1. Наиболее легко окисляется, и соответственно, наиболее нуклеофильным и основным является анион комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$. Нуклеофильность и основность депротонированных комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ заметно ниже – потенциалы их окисления аноднее на 100 и 120 мВ, соответственно.

Таким образом, показана возможность количественного электрохимического депротонирования глициновых комплексов со всеми тремя изучаемыми стереоиндукторами. Полученный ряд кислотности и нуклеофильности их депротонированных форм можно использовать для анализа стереохимического результата реакций этих форм с электрофилами. 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 эимеризации продукта избытком основания.

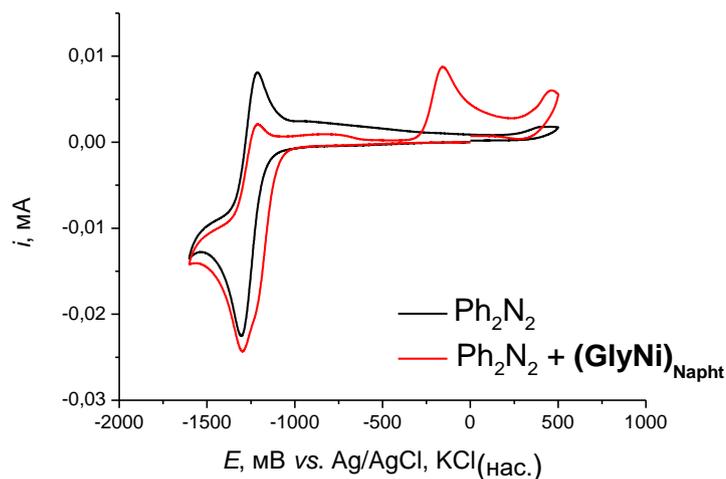


Рис. 3. Вольтамперограмма раствора азобензола (11.8 мМ) (чёрная кривая) и в присутствии комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{Naphth}}$ (15 мМ) (красная кривая) (0.3 М NaBr, ДМФА, 100 мВ/с, Pt).

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

Как показали результаты, полученные в разделе 1.2, в реакциях анионов депротонированных комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Naphth}}$ термодинамический контроль должен достигаться легче, чем в реакциях классического комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$. Проанализируем теперь причины, приводящие к сильной зависимости термодинамической стабильности комплекса от конфигурации α -атома углерода остатка аминокислоты. По этому поводу в литературе было высказано несколько соображений.

В ранней работе Белокопя [44] указывается на то, что различная термодинамическая стабильность диастереомерных шиффовых комплексов с лигандом **I** определяется различной степенью стерического отталкивания заместителей при α -стереоцентре с фенильным заместителем при двойной связи C=N. Однако, прямой связи с конфигурацией пролинового фрагмента в этой ранней работе установлено не было.

В более поздней работе Белокопя [104] была изучена стереоселективность алкилирования комплекса глицина с лигандом **I** в условиях кинетического и термодинамического контроля. Было отмечено, что селективность, которой удаётся достичь в условиях кинетического контроля меньше, чем при достижении термодинамического равновесия между диастереомерами. В качестве причины возникновения кинетической стереоселективности приводится экранирование *re*-стороны плоского α -карбанионного центра бензильной группой бензилпролина. Однако, это утверждение дано лишь в качестве предположения без подкрепления структурными или расчётными данными.

Непосредственное отталкивание заместителя в аминокислотном фрагменте с бензильной группой бензилпролина отмечается в работе [108] как возможная причина различной термодинамической стабильности диастереомерных никелевых комплексов на основе аналога лиганда **I**. Этот вывод делается на основе сравнения конформаций двух диастереомерных комплексов при помощи эффектов экранирования в спектрах ЯМР ^1H .

Наиболее детально вопрос взаимосвязи трёхмерной структуры комплекса с термодинамической стереоселективностью был исследован в работе [109]. В этой же работе был впервые предложен комплекс на основе хлорированного стереоиндуктора **II**. В отличие от предшественников, авторы этой работы на основе анализа коротких контактов в структурах аланиновых комплексов со стереоиндукторами **I** и **II** указывают на нековалентные стэкинг-взаимодействия фениленового и бензильного фрагментов как на основной фактор, стабилизирующий α -(*S*)-диастереомеры комплексов. Указывается также на важную роль отталкивания фенильного заместителя бензофенонового фрагмента с боковой цепью аминокислоты в передаче «стереохимической информации» от пролинового центра к аминокислотному. Хотя после этой основополагающей работы [109] вопрос о том, какие структурные особенности комплекса обеспечивают высокую степень стереонаведения при α -стереоцентре, кажется прояснённым, остаётся потребность более чётко сформулировать механизм влияния силы стэкинг-взаимодействия бензильного и фениленового фрагмента на степень отталкивания фенила и боковой цепи аминокислоты.

Чтобы проверить высказанные в работе [109] утверждения о роли нековалентных взаимодействий в структуре комплекса, а также окончательно прояснить вопрос о механизме передачи «стереохимической информации» от пролинового центра к α -стереоцентру аминокислоты, нами был применен квантово-химический метод [110], использованный ранее для оценки нековалентных взаимодействий в природных системах и металлоорганических комплексах [111]. Данный метод позволяет визуализировать различные типы нековалентных взаимодействий в координационной сфере металла (стерическое отталкивание, π - π стэкинг, дисперсионные взаимодействия, водородные связи и т.п.) и понять механизм реализации стереоконтроля в ходе синтеза. Полученные визуальные «карты» нековалентных взаимодействий показали существенные различия как между (*R*)- и (*S*)-изомерами, так и между комплексами с различными стереоиндукторами. Расчеты проводили на примере комплексов с простейшей аминокислотой с α -стереоцентром – аланине (**AlaNi**) (рис. 4).

Нековалентные взаимодействия разных типов отмечены разными цветами. Синий цвет соответствует водородным связям, зеленый – дисперсионным взаимодействиям (Ван-дер-Ваальсовы, π -стэкинг), красный – стерическому отталкиванию. Сочетание этих

нековалентных взаимодействий определяет наиболее выгодную конформацию каждого диастереомера, что является причиной разницы в их относительных энергиях и определяет стереохимический результат химических превращений в координационной сфере комплекса Ni(II).

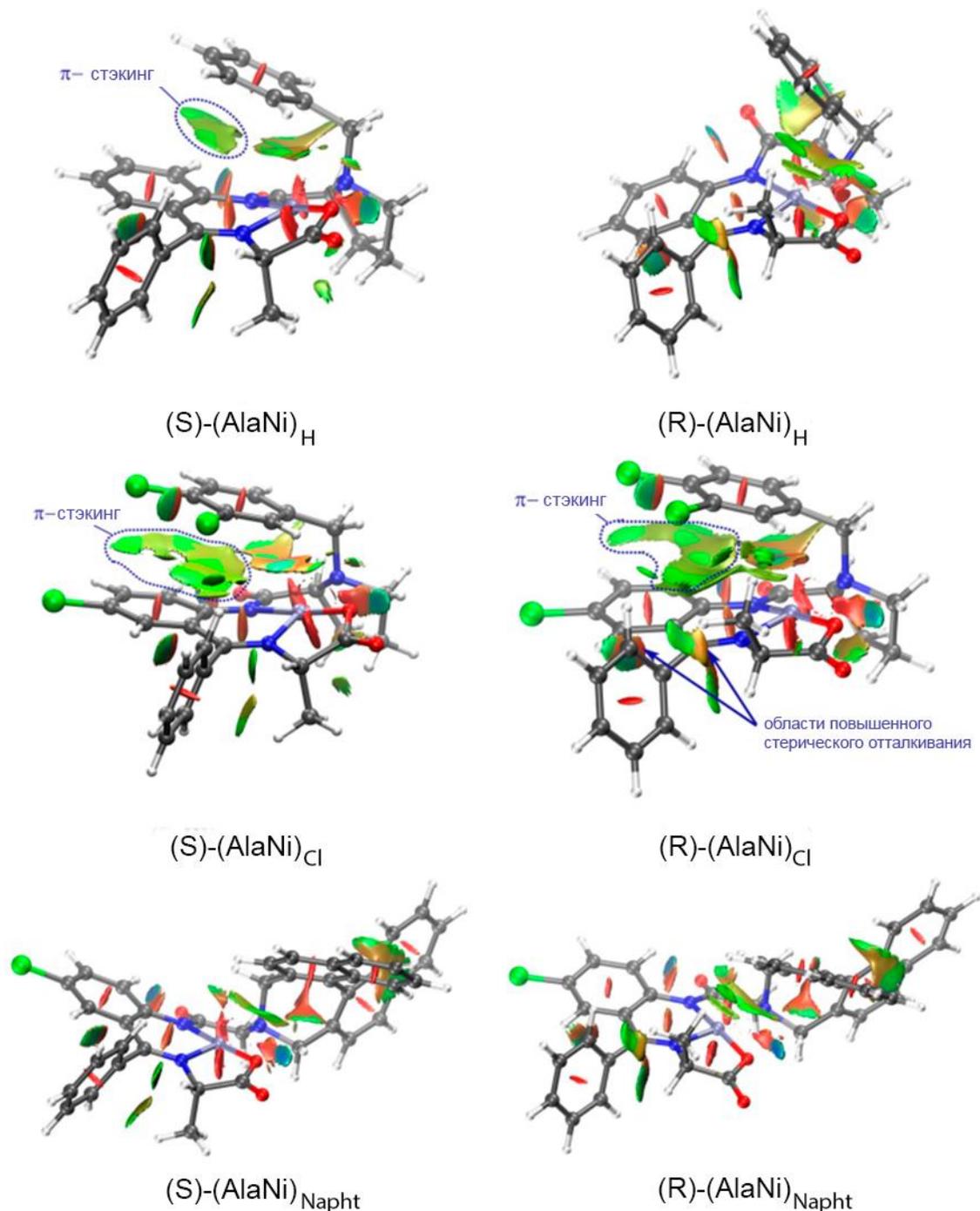


Рис. 4. Визуализация нековалентных взаимодействий в комплексах (AlaNi)_H, (AlaNi)_{Cl}, (AlaNi)_{Naphth}.

Из анализа структур, представленных на рис. 4, можно сделать вывод, что выгодность образования (S)-изомера в комплексах со стереоиндукторами I и II связана с прочным π-стэкинговым взаимодействием между бензильным и орто-фениленовым фрагментами. Это взаимодействие является причиной некопланарности плоскости координации никеля и

фениленового фрагмента, что типично для различных комплексов на основе стереоиндуктора **I** с (*S*)-конфигурацией α -стереоцентра [112]. В комплексах со стереоиндукторами **I** и **II** с (*R*)-конфигурацией α -стереоцентра эта некопланарность приводит к невыгодному стерическому отталкиванию между фенильным кольцом и орто-протоном фениленового фрагмента (рис. 5). Это невыгодное взаимодействие уменьшается, если фениленовое кольцо оказывается в плоскости координации никеля. При этом π -стэкинг взаимодействие нарушается в комплексе $(AlaNi)_H$, но сохраняется в комплексе $(AlaNi)_C$. Полученные результаты согласуются с данными PCA [109].

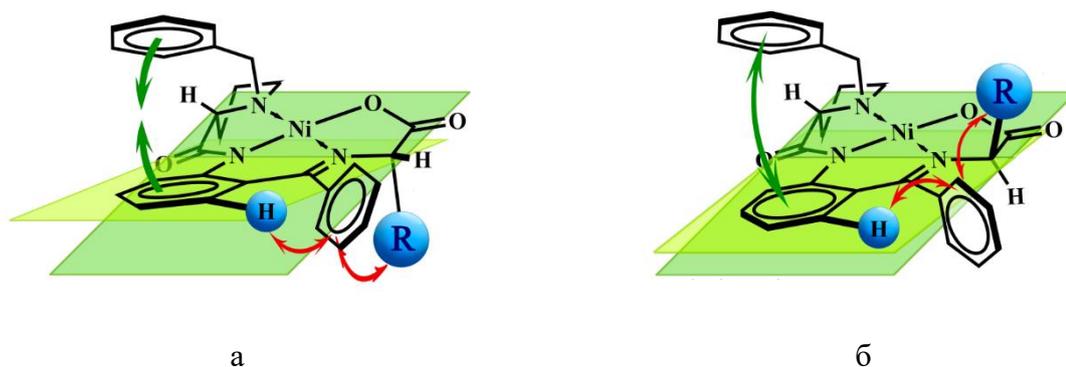


Рис. 5. Стерические взаимодействия в (*S*)- (а) и (*R*)- (б) диастереомерных комплексах Ni(II).

Таким образом, комплекс $(AlaNi)_H$ конформационно более лабильный, чем $(AlaNi)_C$. Соответственно, разница в термодинамической стабильности (*S*)- и (*R*)-диастереомеров должна быть более значительная для комплекса $(AlaNi)_C$. Следовательно, в случае термодинамического контроля более высокой стереоселективности можно ожидать для комплексов со стереоиндуктором **II**. Действительно, рассчитанные (PBE-D3(BJ)/def2-SVP) разницы в энергиях (ΔE) для (*S*)- и (*R*)-аланина оказались равными 2.4 и 3.7 ккал/моль для комплексов $(AlaNi)_H$ и $(AlaNi)_C$, соответственно.

Для бинафтильного комплекса $(AlaNi)_{Naph}$ различия между диастереомерами гораздо менее существенны, однако все еще наблюдается отталкивание между фениленовым орто-протоном и фенильным фрагментом в (*R*)-изомере. Никаких различий в нековалентных взаимодействиях, связанных с наличием в стереоиндукторе осевой хиральности, найдено не было (стереохимические контакты также не были зафиксированы методом PCA [101]). Наиболее стерически нагруженной областью в комплексе $(AlaNi)_{Naph}$ является метиленовая группа бинафтильного фрагмента. Атом водорода CH_2 -группы и амидный атом азота расположены очень близко. Как и ожидалось, разница в энергиях для (*S*)- и (*R*)-диастереомеров $(AlaNi)_{Naph}$ оказалась меньше, чем в предыдущих случаях – 1.5 ккал/моль.

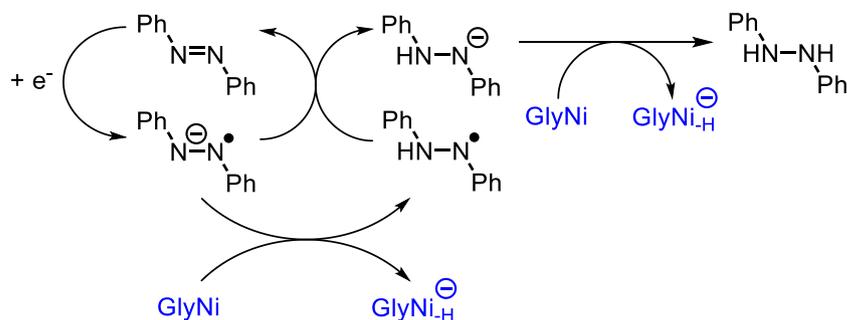
Таким образом, выводы работы [109] о том, что именно наличие стэкинга между бензильной группой и фениленовым фрагментом делает возможным высокую

стереоселективность реакций с участием комплексов в условиях термодинамического контроля реакции был подтверждён 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. В условиях термодинамического контроля для реакций в координационной сфере комплексов Ni(II) можно ожидать следующую эффективность стереоиндукторов $\text{II} > \text{I} \gg \text{III}$.

3.1.4. Экспериментальное сравнительное тестирование эффективности стереоиндукторов

Интересно было проверить полученные выводы о реакционной способности и стереоэффективности индукторов **I–III** на практике. Для анализа стереохимического результата реакций с участием депротонированных комплексов важно было понимать, имеет ли место эпимеризация продуктов под действием ещё недопрореагировавшего комплекса или нет («аутоэпимеризация»). Иначе говоря, является ли природа стереоконтроля в отсутствие избытка основания термодинамической или кинетической для комплексов с разными стереоиндукторами. Электрохимическая генерация карбаниона комплекса под действием анион-радикалов азобензола (см. схему 52) идеально подходит для ответа на этот вопрос, поскольку избыток основания может быть удалён при помощи его электрохимического окисления. Кроме того, реакция может быть остановлена ровно в тот момент, когда в реакционной системе не остаётся карбаниона. Это становится возможным благодаря лёгкости осуществления электрохимического мониторинга протекания реакции по ЦВА.

Схема 52:



В качестве модельной реакции для сравнения эффективности стереоиндукторов использовали реакцию бензилирования аминокислотного фрагмента по α -С центру (схема 53). Для этого сначала проводили электрохимическое депротонирование путем восстановления смеси комплекса и азобензола (мольное соотношение 1:0.8) в разделенной ячейке при потенциале восстановления азобензола ($-1.35 \text{ V vs. Ag/AgCl, KCl}_{(\text{нас.})}$) (схема 52). За

протеканием реакции следили с помощью ЦВА. Первоначальный красно-оранжевый раствор становился почти черным после пропускания необходимого количества электричества (1.1 F/моль комплекса). После окончания электролиза к раствору аниона комплекса добавляли бензилхлорид (1.5 экв). За ходом реакции следили по уменьшению тока пика окисления депротонированного комплекса (рис. 6). Зависимость пика тока окисления от времени спрямляется в полулогарифмических координатах $\ln(1 + \frac{C_{\text{BnCl}}^0 - C_{\text{анион}}^0}{C_{\text{анион}}})$ vs. t , где C_{BnCl}^0 – начальная концентрация BnCl , $C_{\text{анион}}^0$ – начальная концентрация аниона, $C_{\text{анион}}$ – текущая концентрация аниона комплекса). Это означает, что реакция имеет второй порядок ($\text{S}_{\text{N}}2$).

Схема 53:

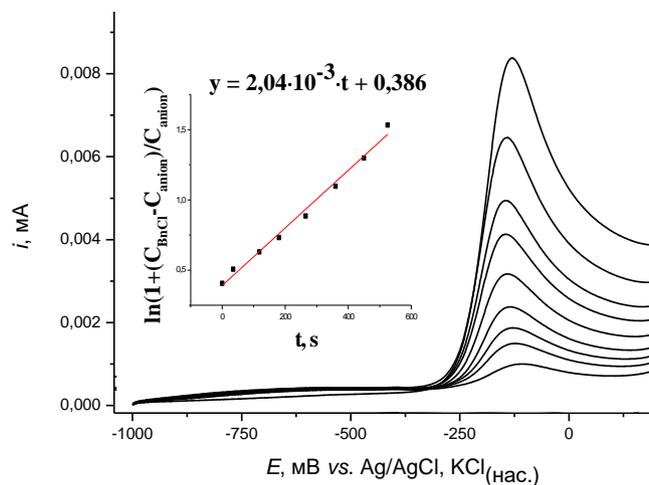
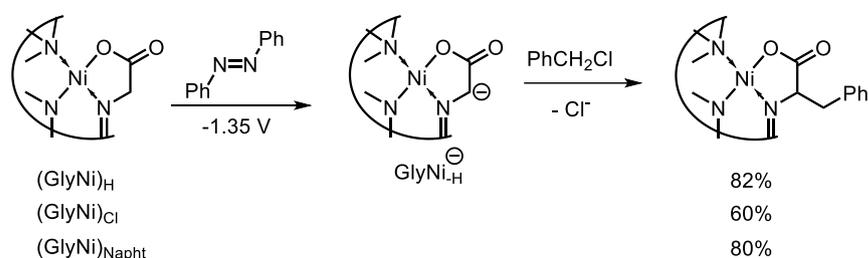


Рис. 6. ЦВА-мониторинг реакции депротонированного комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ (15 мМ) с бензилхлоридом (22.5 мМ) в течение 10 минут (0.3 М NaBr, ДМФА, 100 мВ/с, Pt).

После исчезновения пика окисления аниона депротонированного комплекса, проводили экстракцию и колоночную хроматографию для отделения избытка азобензола и гидразобензола и получения очищенных бензилированных комплексов $(\text{PheNi})_{\text{H}}$, $(\text{PheNi})_{\text{Cl}}$, $(\text{PheNi})_{\text{Napht}}$ в виде смеси диастереомеров. Соотношение диастереомеров определяли по спектрам ЯМР ^1H по соотношению характеристических сигналов CH_2 -групп бензильных протонов и орто-фениленовых протонов. Для всех трех стереоиндукторов доминирующим продуктом оказался диастереомер, содержащий фрагмент (*S*)-фенилаланина (табл. 2).

Полученные значения диастереомерных избытков сравнивались с ожидаемыми величинами для термодинамического контроля по данным квантово-химических расчётов. Для удобства сравнения экспериментально найденные соотношения диастереомеров переводились в относительные энергии, которые бы им соответствовали, если бы наблюдаемое соотношение диастереомеров отвечало равновесному ($\Delta E = -RT \cdot \ln(R/S)$).

Таблица 2. Рассчитанные (PBE-D3(BJ), SMD(DMF)/def2-SVP) разницы в энергиях между (*R*)- и (*S*)-диастереомерами комплексов **(PheNi)_H**, **(PheNi)_{Cl}**, **(PheNi)_{Napht}**; экспериментально полученное соотношение диастереомеров в реакции бензилирования.

		(PheNi)_H	(PheNi)_{Cl}	(PheNi)_{Napht}
Расчёт	E(<i>R</i>)-E(<i>S</i>), ккал/моль	3.1	3.6	0.3
Электрохимическое алкилирование	E(<i>R</i>)-E(<i>S</i>), ккал/моль	1.1	1.5	0.7
	dr (<i>S</i> / <i>R</i>)	6.3 : 1	12.5 : 1	3.2 : 1

Качественно стереоселективность электрохимического бензилирования изменяется в соответствии с данными расчетов: **II** > **I** > **III**. Для комплекса **(GlyNi)_{Napht}** экспериментальные и расчетные данные совпадают в пределах погрешности расчёта (точность ± 1 ккал/моль), что говорит о достижении термодинамического равновесия в этом случае. Однако, величины стереоселективности для комплексов с индукторами **I** и **II** не дотягивает до ожидаемой в случае достижения равновесия. Учитывая упоминавшийся ранее в литературе [104] факт меньшей кинетической селективности для комплекса **(GlyNi)_H** по сравнению с термодинамической, можно сделать вывод о том, что аутоэпимеризация в ходе алкилирования менее кислых и более пространственно нагруженных комплексов **(GlyNi)_H** и **(GlyNi)_{Cl}** вносит существенно меньший вклад. Селективность в этом случае близка к кинетически контролируемой.

Полученные в разделе 1.2 данные о потенциале окисления карбанионов глициновых комплексов указывают на различие в электронной плотности на реакционном центре. Однако, на их нуклеофильность может влиять также и стерический фактор, который, очевидно, не учитывается при построении шкалы нуклеофильности на основе электрохимических данных по окислению карбанионов. В этом контексте примечательно сравнение времени, необходимого для протекания алкилирования в электрохимических условиях до одной и той же глубины, контролируемой по данным ЦВА-мониторинга. Реакция протекает за 4 минуты для комплекса **(GlyNi)_H**, 15 минут – для комплекса **(GlyNi)_{Cl}** и за 2 минуты – для комплекса **(GlyNi)_{Napht}**. Как и ожидалось на основании электрохимических данных, комплекс **(GlyNi)_{Cl}**

оказался гораздо менее нуклеофилен, чем комплекс $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, что указывает на одинаковую степень экранирования реакционного центра (разница в реакционной способности обусловлена только электронной плотностью). В то же время, комплекс с индуктором **III**, обладающий наименьшей электронной плотностью на нуклеофильном центре, обладает при этом самой выраженной нуклеофильностью. Из этого следует однозначный вывод: реакционный центр в этом комплексе гораздо менее пространственно экранирован по сравнению с комплексами, в которых стереоиндукторы содержат бензилпролины (**I** и **II**). Это же полностью согласуется с тем, что только для бинафтильного комплекса аутоэпимеризация вносит наибольший вклад при электрохимическом бензилировании – слабо экранированные протоны при $\alpha\text{-C}$ в продукте алкилирования быстро атакуются не слишком пространственно нагруженным основанием – депротонированным комплексом $(\text{GlyNi})_{\text{Naph}}$.

Таким образом, электрохимический метод алкилирования (с использованием электрогенерированного основания) позволяет создать условия реакции близкие к чисто кинетическому контролю в случае комплексов $(\text{GlyNi})_{\text{Cl}}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{H}}$, а для комплекса с бинафтильным стереоиндуктором наблюдается существенный вклад аутоэпимеризации. По эффективности стереонаведения при термодинамическом контроле стереоиндукторы располагаются в ряд $\text{II} > \text{I} > \text{III}$. Как будет показано далее, эта закономерность, выведенная для модельной реакции бензилирования, сохраняется также в реакциях циклопропанирования (см. раздел 2.1 и 2.2.1).

Несмотря на то, что стереоиндуктор **II** обеспечивает наилучшую стереоселективность, выход продукта алкилирования заметно ниже, чем для стереоиндуктора **I** (см. схему 53). По-видимому, это связано с близостью редокс-потенциалов комплекса и электрогенерируемого реагента, что вызывают частичное восстановление комплекса и приводит к образованию побочных продуктов (см. ниже раздел 2.2.1.). В связи с этим, дальнейшие исследования по восстановительному раскрытию циклопропанового цикла под действием анион-радикала азобензола проводились по большей части с использованием стереоиндуктора **I**.

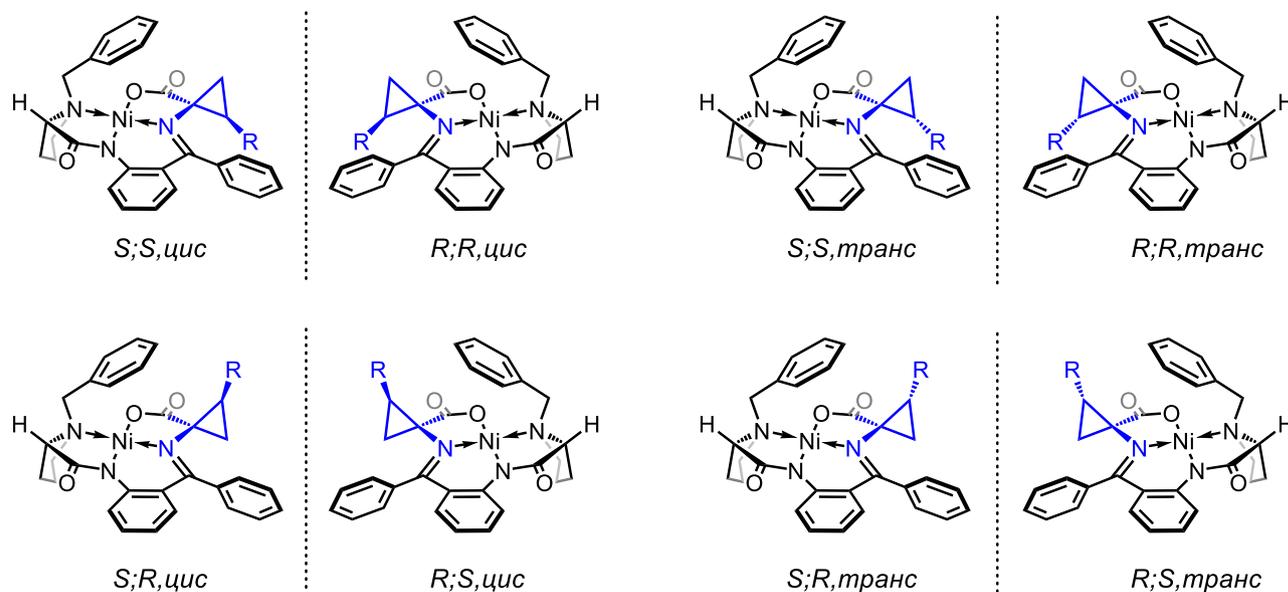
3.2. Стереонаправленное α,α -циклопропанирование аминокислот в координационной сфере комплексов Ni(II)

Как было показано в обзоре литературы, существует очень ограниченное число подходов к стереоселективному синтезу α,α -циклопропанаминокислот. В настоящей работе использовали три разных подхода с использованием электрофильных дегидроаланиновых (ΔAlaNi) и нуклеофильных депротонированных глициновых $(\text{GlyNi}_{\text{H}})$ комплексов. Поскольку в модельной реакции наилучшие стереохимические результаты были получены со

стереоиндукторами **I** и **II**, именно они и были выбраны для изучения циклопропанирования комплексов Ni(II).

В настоящей работе будут обсуждаться комплексы циклопропан-содержащих аминокислот с двумя асимметрическими атомами углерода в циклопропановом фрагменте. Для удобства обсуждения стереохимии будет использована следующая система обозначений (схема 54). Первый дескриптор относится к конфигурации пролинового стереоцентра стереоиндуктора. В некоторых случаях он будет опущен – в таком случае предполагается его (*S*)-конфигурация. После точки с запятой будет указана конфигурация α -стереоцентра аминокислотного фрагмента по *R/S*-номенклатуре (он же входит и в состав трехчленного цикла) и, затем, после запятой указана относительная (*цис/транс*) конфигурация циклопропанового фрагмента.

Схема 54:



3.2.1. Циклопропанирование глицина в составе хирального комплекса Ni(II)²

В обзоре литературы упоминалось, что этил α -бромакрилат в этаноле ранее применялся для циклопропанирования комплекса Ni(II) с основанием Шиффа глицина [45]. Мы решили воспользоваться этим методом для синтеза комплексов никеля, содержащих циклопропанированный аминокислотный фрагмент (схема 55). Неожиданно оказалось, что

² При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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, личный вклад автора в которую составлял 30%.

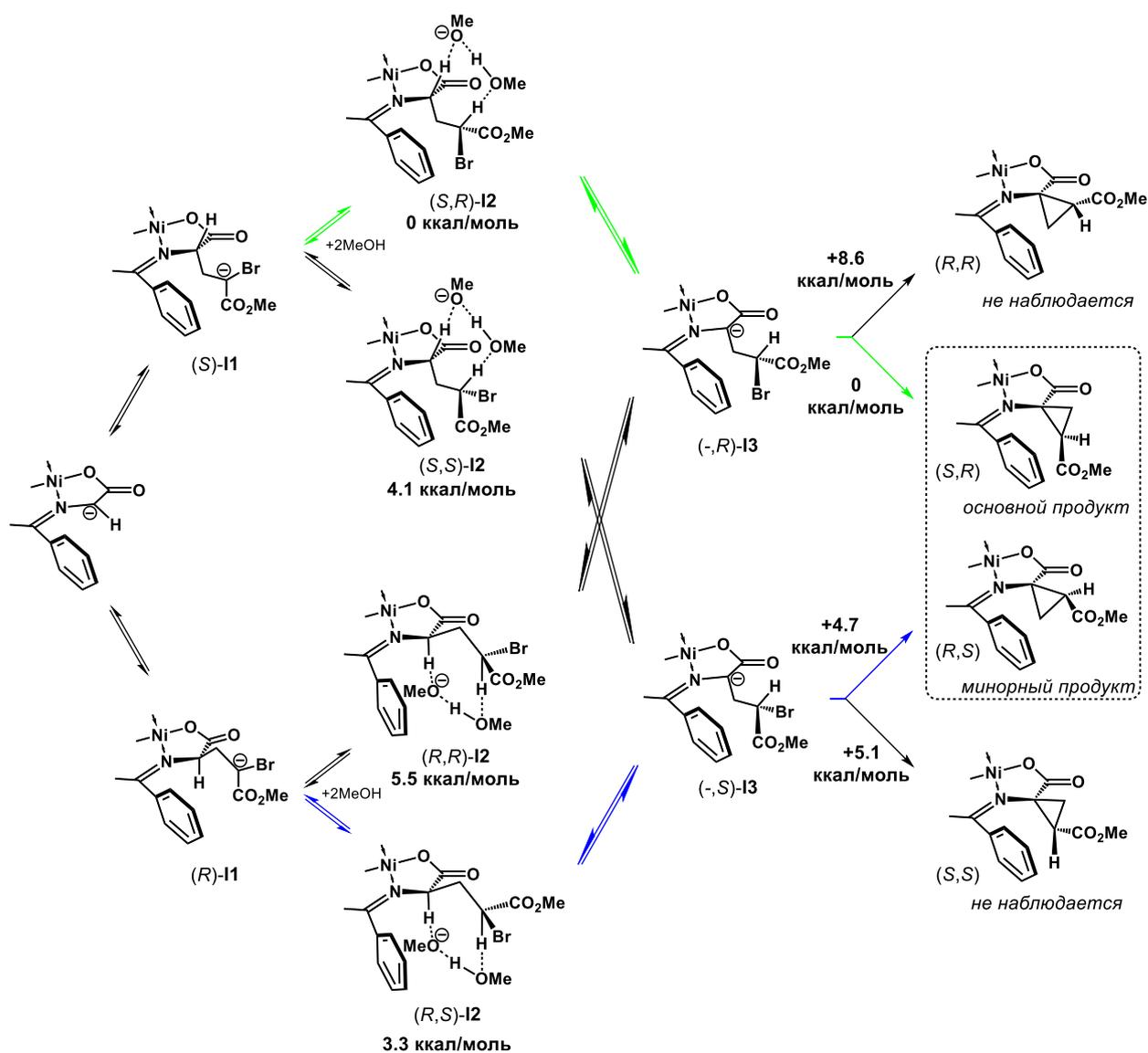
Реакция в метаноле оказалась гораздо более стереоселективной, чем в этаноле (табл. 3). При проведении реакции в этаноле образуется эквимольное соотношение (*S,цис*)- и (*S,транс*)-изомеров, наряду с небольшим количеством (*R,цис*)-диастереомера. Этот результат, описанный в литературе, удалось воспроизвести с хорошей точностью. При проведении реакции в метаноле образуется не три диастереомера, а только два. С гораздо большей селективностью образуется (*S,цис*)-диастереомер, минорный изомер, как и раньше представляет собой (*R,цис*)-диастереомер. (*S,транс*)-диастереомер вообще не был обнаружен. При использовании хлорированного стереоиндуктора **II**, как и ожидалось (см. разделы 1.3, 1.4), соотношение (*S,цис*)- / (*R,цис*)-диастереомеров возросло: с 4.6 : 1 до 6.6 : 1.

Следует отметить, что 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. То есть стадия образования β -стереоцентра в метаноле происходит более стереоселективно.

Для объяснения полученных результатов были проведены квантово-химические расчеты (PBE-D3(BJ)/def2-SVP, SMD(MeOH)) механизма реакции (схема 56). Полученный путем депротонирования с помощью DBU анионный центр взаимодействует с бромакрилатом с образованием γ -карбаниона. Затем происходит перенос протона от α -атома углерода на γ -углерод. На этой стадии определяется конфигурация β -стереоцентра в продукте. На последнем этапе происходит нуклеофильное замещение бромидом. Квантово-химические расчеты выявили важную роль растворителя на стадии переноса протона. Эта стадия осуществляется через посредство интермедиата, содержащего систему водородных связей от α - к γ -атому углерода.

Из схемы 55 видно, что в реакции **GlyNi** с бромакрилатом все стадии, кроме последней, обратимы. Конфигурация β -стереоцентра возникает (и в дальнейшем сохраняется) в интермедиате **I2**. Следовательно, наблюдаемая стереоселективность у β -атома углерода может быть объяснена относительной стабильностью этих интермедиатов. Сравнение относительных энергий диастереомерных интермедиатов **I2** показывает, что наиболее термодинамически стабильными являются (*S,R*)-**I2** и (*R,S*)-**I2**. Следовательно, реакционный путь через эти интермедиаты доминирует. Наибольшая термодинамическая стабильность (*S,R*)-**I2** связана с (*S*)-конфигурацией α -стереоцентра (см. раздел 1.3), а также меньшим стерическим отталкиванием фенильного фрагмента и атома брома по сравнению с карбометокси-группой.

Схема 56:



В результате превращения интермедиата **I2** в **I3** происходит депротонирование α -атома углерода. Последующая необратимая кинетически-контролируемая реакция нуклеофильного замещения S_N2 приводит к образованию циклопропанового фрагмента. Для объяснения наблюдаемой стереоселективности были рассчитаны переходные состояния стадии замыкания цикла для всех возможных конфигураций продукта. Для учета сольватации уходящей группы вводили дополнительную молекулу метанола. Электростатический вклад учитывали с помощью модели SMD.

Как следует из анализа расчетных данных, представленных на схеме 56, замыкание цикла в **(-,R)-I3** (образуется из наиболее термодинамически стабильного интермедиата **(S,R)-I2**) должно приводить к селективному образованию **(S,цис)**-циклопропана, поскольку альтернативное переходное состояние, приводящее к **(R,транс)**-диастереомеру, имеет почти на 9 ккал/моль более высокую энергию. Кинетический контроль для следующего по

стабильности интермедиата (*R,S*)-**I2** приводит к (*-,S*)-**I3**, из которого наиболее вероятно образование (*R,цис*)-циклопропана. Действительно, минорный изомер, образующийся в реакции, имеет (*R,цис*)-конфигурацию. Таким образом, экспериментальный и расчетный стереохимический результат находятся в полном соответствии. Наиболее благоприятный путь реакции, приводящий к основному диастереомеру, показан на схеме зелеными стрелками. Путь, приводящий к минорному диастереомеру, отмечен синими стрелками. Остальные диастереомеры при проведении реакции в метаноле не были детектированы.

Таким образом, значительная разница в энергиях метанол-содержащих диастереомерных интермедиатов **I2** являются 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. Протонирование γ -атома углерода в этаноле практически равновероятно с обеих сторон карбанионного центра, что делает процесс неселективным относительно β -стереоцентра.

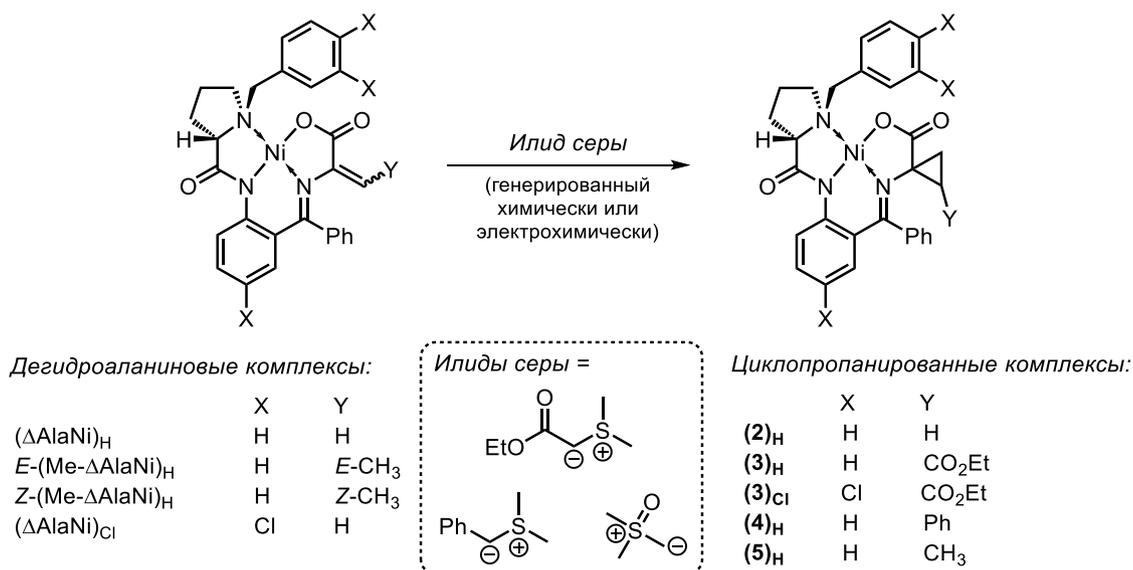
3.2.2. Циклопропанирование дегидроаланина в составе хирального комплекса Ni(II)

Использование методологии присоединения карбаниона глицинового комплекса к акцепторам Михаэля с последующим внутримолекулярным замещением имеет очевидное ограничение. Таким способом могут быть синтезированы только циклопропаны, содержащие акцепторные группы в цикле. Для получения большего структурного разнообразия комплексов для последующего электрохимического исследования, нами была исследована применимость более универсальной реакции – циклопропанирования по Кори-Чайковскому – для циклопропанирования дегидроаланиновых комплексов со стереоиндукторами **I** и **II**. Кроме традиционных способов генерации илидов серы под действием оснований, нами была изучена возможность применения различных приёмов электрохимического депротонирования для *in situ* образования илида.

3.2.2.1. Сравнение химического и электрохимического варианта реакции Кори-Чайковского³

Хотя реакция Кори-Чайковского очень широко используется для получения циклопропанового фрагмента, как было показано в обзоре литературы, известен всего один пример ее применения для стереоселективного синтеза α,α -циклопропанаминокислот с использованием хирального илида [29]. В рамках настоящей работы эта реакция была впервые применена для синтеза аминокислот в составе комплексов Ni(II) (схема 57).

Схема 57:



Одним из ключевых этапов реакции Кори-Чайковского является депротонирование сульфониевой или сульфоксониевой соли с образованием соответствующего илида, который присоединяется по двойной связи акцептора Михаэля, после чего происходит внутримолекулярная циклизация.

В качестве прекурсоров илидов серы были выбраны три соли: $\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \text{Г}^-$, $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt} \text{Br}^-$, $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{Ph} \text{Cl}^-$. Для генерации илидов применяли как химические, так и электрохимические подходы. Для химического депротонирования использовали основания, которые обычно применяют для этого типа реакций, – NaH, K_2CO_3 , NaOH. Для электрохимической генерации илидов использовали два подхода (схема 58): прямое электрохимическое восстановление сульфоксониевой соли [113–115] и депротонирование соли с использованием электрогенерированного основания (этот подход ранее обсуждался в

³ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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, личный вклад автора в которую составлял 50%.

разделе 1.4). Возможность применения каждого из подходов зависит от потенциала восстановления сульфониевой соли и устойчивости образующегося илида.

Схема 58:

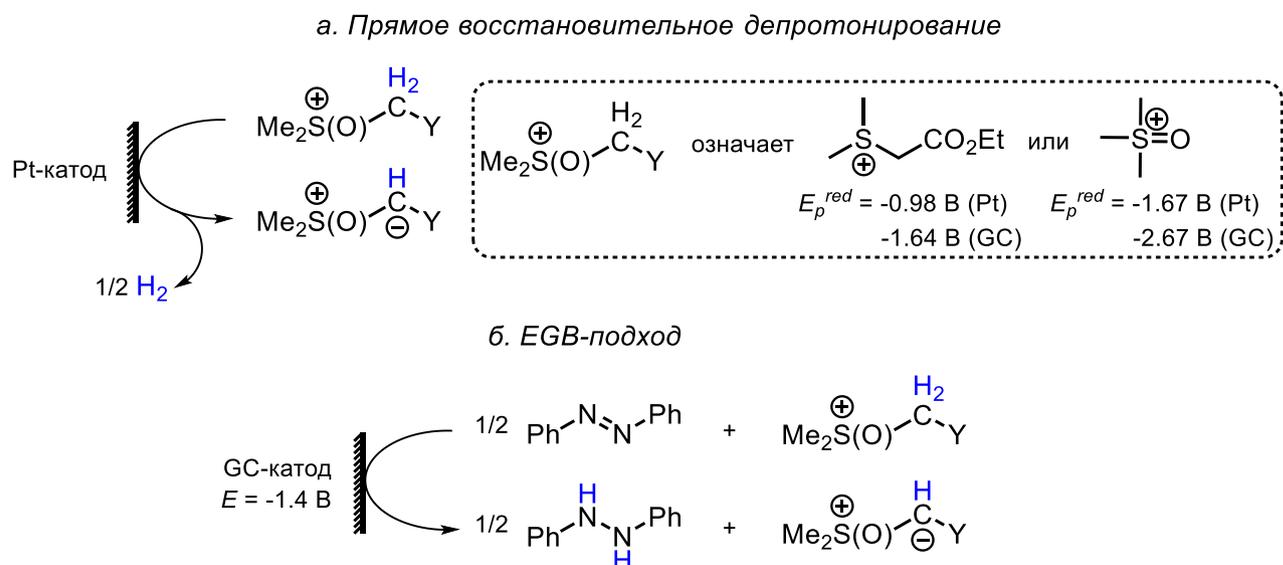


Таблица 4. Выходы циклопропанированных комплексов, полученных с помощью химической и электрохимической генерации илидов.

Прекурсор илида	Продукт	Электрохимическое депротонирование		Химическое депротонирование
		Прямое	EGB-подход	
Me ₃ SOI	(2) _H	77%	78%	51% (NaH, ДМФА)
Me ₂ SCH ₂ COOEt Br	(3) _H	91%	99%	91% (K ₂ CO ₃ , MeOH)
	(3) _{Cl}	68%	85%	
Me ₂ SCH ₂ Ph Cl	(4) _H	Не применимо		86% (NaOH, H ₂ O-CH ₂ Cl ₂)

Для Me₃S⁺=O I возможно применение всех трех способов генерации илида. Химическое депротонирование Me₃S⁺=O I проводили с помощью избытка гидрида натрия в ДМФА. К полученному таким образом илиду Me₂S(O)=CH₂ добавляли раствор (ΔAlaNi)_H в ДМФА при комнатной температуре и оставляли на 30 минут. После стандартной процедуры выделения (см. экспериментальную часть, раздел) целевой комплекс (2)_H был получен с выходом 51%.

Состав и строение комплекса (2)_H были доказаны с помощью методов ЯМР (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC), а также масс-спектрометрией высокого разрешения. Для всех циклопропановых комплексов в спектрах ¹H наблюдаются характерные сигналы в области

сильных полей (0.2-1 м.д.), а также относительно небольшие КССВ между геминальными протонами в циклопропановом фрагменте (6-7.5 Гц).

Относительно небольшой выход комплекса **(2)н**, полученный при использовании в качестве основания гидрида натрия, может быть связан с деструктивным действием на комплекс избытка NaH. Действительно, использование электрогенерированного основания (анион-радикала азобензола) позволило увеличить выход до 78% (табл. 4). Критически важным оказывается правильный выбор материала противоиэлектрода – растворимого анода, отделённого от области рабочего электрода стеклянной пористой мембраной. Используемая простая стеклянная пористая мембрана предотвращает конвективное смешение анолита и католита, однако не создаёт существенных препятствий для диффузии ионов. Наилучшие выходы были достигнуты при использовании магниевых анодов (выход продукта 78%), а замена его на железный анод приводит к снижению выхода **(2)н** (до 67%) в результате прочного связывания илида с примешивающимися ионами железа.

Прямое восстановление $\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \Gamma$ обеспечивает возможность мониторинга реакции с помощью ЦВА (рис. 8), но требует более дорогого платинового электрода и более катодных потенциалов (–1.8 В вместо –1.4 В для восстановления азобензола). Выход целевого продукта остается прежним (77%, табл. 4).

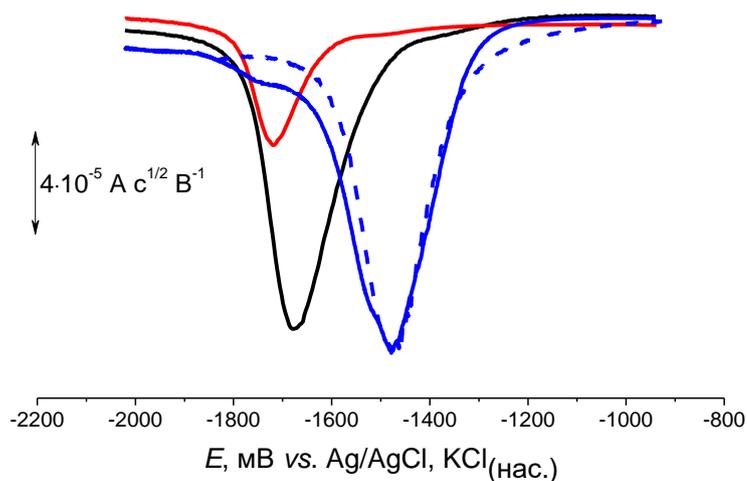


Рис. 8. ЦВА-мониторинг (полудифференциальная форма) реакции илида, полученного прямым восстановлением $\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \Gamma$, с $(\Delta\text{AlaNi})\text{n}$. Реакционная смесь ($\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \Gamma$ в 0.09 М Bu_4NBF_4 в ДМФА) до электролиза (черная кривая); после электролиза при потенциале –1.8 В (красная кривая); после добавления $(\Delta\text{AlaNi})\text{n}$ (синяя кривая); вольтамперограмма целевого продукта **(2)н** (пунктирная синяя кривая).

Для получения стабилизированного илида $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHCOOEt}$ были так же применены три подхода к соответствующей сульфониевой соли ($\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt Br}^-$). При

использовании дегидроаланинового комплекса на основе стереоиндуктора **I** ($(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$) во всех трех случаях целевые продукты (**3**)_H получены с отличными выходами (91-99%, табл. 3). При прямом депротонировании $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt Br}^-$ важным оказывается выбор материала электрода. Использование платинового электрода уменьшает потенциал восстановления сульфониевой соли и позволяет проводить генерацию илида в присутствии комплекса, минимизируя побочные процессы (рис. 9).

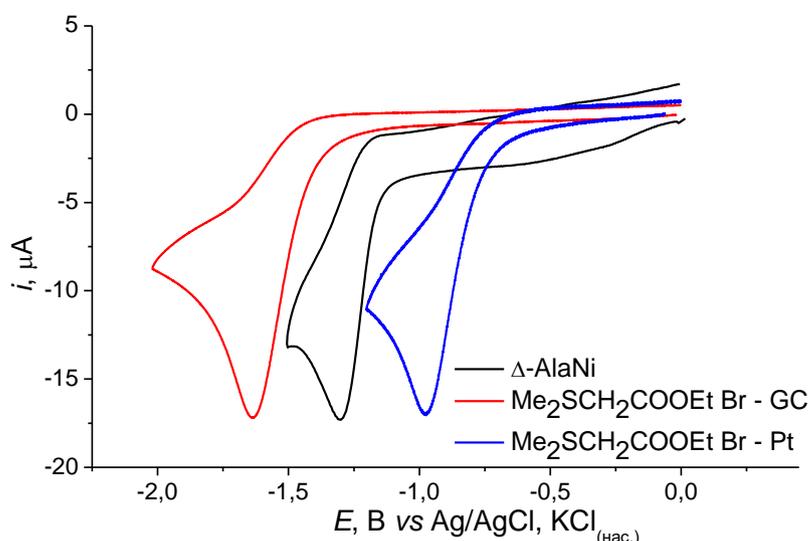


Рис. 9. Вольтамперограммы для комплекса $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$ на платиновом электроде (черная кривая) и для $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$ на платиновом (синяя кривая) и стеклоуглеродном (красная кривая) электродах (0.09 M Bu_4NBF_4 , ДМФА).

Дегидроаланиновый комплекс на основе стереоиндуктора **II** ($(\Delta\text{AlaNi})_{\text{Cl}}$) циклопропанировали с применением электрохимических подходов генерации илида. При использовании электрогенерированного основания выход комплексов (**3**)_{Cl} был высоким (85%), как и в случае стереоиндуктора **I** (табл. 4). Прямое депротонирование $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt Br}^-$ в присутствии $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{Cl}}$ привело к ощутимому уменьшению выхода (68%) целевых комплексов (**3**)_{Cl}. Как было показано в разделе 1.1, введение акцепторных атомов хлора во вспомогательный хиральный фрагмент, облегчает восстановление комплекса. Потенциал восстановления $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{Cl}}$ (-1.16 В) становится близким к потенциалу восстановления $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{COOEt Br}^-$ (-0.98 В). Известно [105], что дегидроаланиновый комплекс при восстановлении димеризуется. Это и было побочной реакцией в данном случае (димерный продукт, производное 2,5-диаминадипиновой кислоты, был выделен с выходом 11%).

Депротонирование $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{Ph Cl}^-$ сопровождается [1,2]- и [2,3]-сигматропными сдвигами [113,116–118], которые происходят очень быстро. Это не позволяет «наработать» илид, циклопропанирование возможно только в присутствии акцептора Михаэля. Однако потенциал восстановления $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{Ph Cl}^-$ значительно более катодный, чем у комплекса

(ΔAlaNi)_H (–1.73 В и –1.30 В соответственно). Поэтому прямое восстановление сульфониевой соли в присутствии комплекса в данном случае невозможно. Использовать электрогенерированное основание невозможно по этим же причинам. Химический подход с использованием двухфазной системы (CH₂Cl₂-H₂O) позволил получить целевой комплекс (**4**)_H с хорошим выходом (86%).

3.2.2.2. Стереохимический результат реакции Кори-Чайковского

Для всех илидов, кроме илида Me₂S(O)=CH₂, при реакции циклопропанирования образуются два новых стереоцентра, соответственно возможно образование четырех диастереомеров. Все диастереомеры, образующиеся в результате реакции, были разделены с помощью колоночной хроматографии. Конфигурация всех диастереомеров была установлена с помощью методов ЯМР (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, NOESY).

Наиболее интересно обсудить стереохимический результат, полученный с Me₂S=CHCOOEt, поскольку его можно напрямую сравнить со стереохимическим результатом реакции с бромакрилатом (см. предыдущий раздел). Как и в реакции с бромакрилатом, во всех случаях доминирует (*S,S,цис*)-диастереомер. Однако в целом стереоселективность реакции заметно ниже: при прямом депротонировании сульфониевой соли были получены все четыре возможных диастереомера. Это может быть связано с тем, что β-стереоцентр аминокислотного фрагмента задаётся уже на стадии присоединения илида. Каждой конфигурации β-стереоцентра в продукте отвечают по два пути присоединения илида – один с одной стороны плоскости двойной связи дегидроаланина и один – с другой стороны. Эпимеризация первично образующегося при присоединении илида стереоцентра затруднена, поскольку перенос протона от стереоцентра к α-атому углерода невозможен с участием апротонного растворителя – ДМФА. Если сравнивать комплексы с разными стереоиндукторами, то, как и ожидалось (см. раздел 1.3, 1.4), стереоселективность реакции с (ΔAlaNi)_{Cl} немного выше по сравнению с (ΔAlaNi)_H – не наблюдалось образование четвертого (*R,транс*)-диастереомера.

Таблица 5. Соотношение диастереомеров комплексов (**3**)_H и (**3**)_{Cl}, полученное с помощью химического и электрохимического депротонирования Me₂SCH₂COOEt Br.

Продукт	Электрохимическое депротонирование		Химическое депротонирование
	Прямое	EGB-подход	
(3) _H	(<i>S,цис</i>):(<i>R,цис</i>):(<i>R,транс</i>):(<i>S,транс</i>) 2.8 : 11 : 1.8 : 1	(<i>S,цис</i>):(<i>R,цис</i>):(<i>R,транс</i>) 1.3 : 1.9 : 1	(<i>S,цис</i>):(<i>R,цис</i>) 1 : 4
(3) _{Cl}	(<i>R,цис</i>):(<i>S,цис</i>):(<i>S,транс</i>) 1 : 4.3 : 1	(<i>R,цис</i>):(<i>S,цис</i>):(<i>S,транс</i>) 1.2 : 1.6 : 1	

Крайне неожиданный результат был получен при измерении величин молярного оптического вращения поляризованного света циклопропановых комплексов с карбоксильными группами (таблица 6). Комплексы **1** и **3** отличаются лишь алкоксигруппой в составе сложноэфирного заместителя в циклопропане (метил и этил, соответственно). Комплексы **1** были получены по реакции с бромакрилатом (см. предыдущий раздел). (*S*)-конфигурация пролинового центра в комплексах **1** была доказана сравнением величин молярного оптического вращения с литературными данными [119], а в ряде случаев также методом РСА. Комплексы **3** были получены в реакции Кори-Чайковского. Знаки углов вращения соответствующих (согласно ЯМР) диастереомеров оказались противоположными при разных способах синтеза в случае комплексов со стереоиндуктором **II**. Это означает, что в реакции Кори-Чайковского протекает эпимеризация пролинового стереоцентра. Причем эпимеризация протекает независимо от способа генерации илида. Следует подчеркнуть, что в ходе реакции происходит именно эпимеризация, а не рацемизация комплекса. Это означает, что процесс эпимеризации протекает не с участием исходного комплекса, депротонирование пролинового стереоцентра в котором привело бы к рацемизации, а уже после образования дополнительных стереоцентров в интермедиате или продукте реакции.

Таблица 6. Молярное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ для комплексов **1** и **3**, полученных в различных условиях (измерены в метаноле).

Стерео-индуктор	Диастереомер	Комплекс 1	Комплекс 3		
			Электрохимическая генерация илида		Химическая генерация илида
			Прямое	EGB-подход	
I	(<i>S;R,цис</i>)/(<i>R;S,цис</i>)	-1836	1311	1455	1003
	(<i>S;S,цис</i>)/(<i>R;R,цис</i>)	2250	-1654	-1360	-1551
	(<i>S;S,транс</i>)/ (<i>R;R,транс</i>)	1981		-1637	
II	(<i>S;R,цис</i>)	-1747	-1201		
	(<i>S;S,цис</i>)	1606	1484		

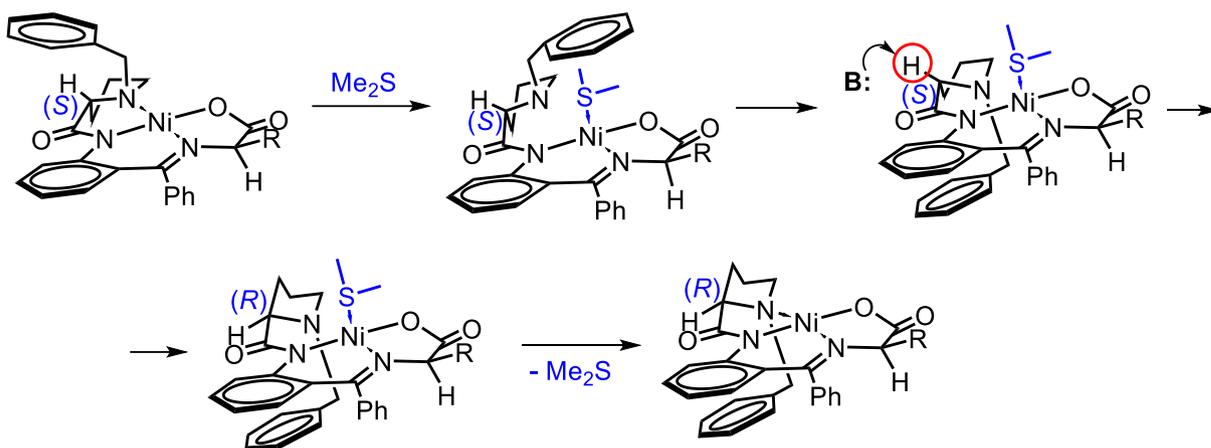
Примеры эпимеризации пролинового стереоцентра в подобных комплексах ранее не известны. Основания, используемые для депротонирования сульфониевой соли (NaOH, NaN, K₂CO₃), часто применяются и для депротонирования GlyNi [104,120,121], а также в реакциях других типов с подобными комплексами [122]. Известно только [123], что длительное

нагревание реакционной смеси в присутствии сильного основания (KOH/MeOH) может вызывать частичную рацемизацию стереоиндуктора. Следовательно, именно условия реакции Кори-Чайковского способствуют эпимеризации пролинового стереоцентра в очень мягких условиях.

В свете сказанного выше, интересным наблюдением является то, что в ходе реакции с сульфоксониевым илидом $\text{Me}_2\text{S}(\text{O})=\text{CH}_2$ образуется оптически активный продукт **2**, хотя он и не содержит никаких новых стереоцентров, кроме исходного. Затрагивание в этом случае пролинового стереоцентра в ходе реакции неизбежно привело бы к рацемизации. Однако выделенный продукт характеризуется большой величиной молярного оптического вращения (+1641), что позволяет говорить о минимальном вкладе рацемизации в этом случае. Особенно удивительно это, если учесть, что используемый в этом случае сульфоксониевый илид на несколько порядков более основан по сравнению со стабилизированными сульфониевыми илидами, вызывающими эпимеризацию при синтезе комплексов **3**.

Наличие эпимеризации при использовании сульфониевых илидов и её отсутствие для сульфоксониевого наводит на мысль о том, что дело не в основности илида, а том, во что превращается илид после реакции. В случае сульфониевых илидов образуется диметилсульфид, а в случае сульфоксониевых – диметилсульфоксид. В качестве гипотезы можно выдвинуть следующее предположение (схема 59). Диметилсульфид, в отличие от диметилсульфоксида, способен координироваться по атому никеля, замещая один из лигандов. Вероятнее всего, замещается нейтральный лиганд – пролиновый атом азота. Пока атом азота пролина координирован по никелю, он представляет собой дополнительный стереоцентр. В этом случае депротонирование пролинового фрагмента не приведёт к образованию ахирального продукта, т.к. координированный атом азота сохранит свою конфигурацию. Обратное протонирование пролинового α -углерода, поэтому, будет неравноценным с двух сторон. Таким образом, асимметрический азот представляет собой как бы «защиту» от нежелательной рацемизации пролинового центра. Замещение пролинового атома азота в координационной сфере никеля на диметилсульфид приведёт к потере конфигурационной стабильности атома азота. Депротонирование пролиновой α -СН-группы в таком комплексе приведёт к потере хиральности (если в молекуле нет дополнительных стереоцентров).

Схема 59:



Это предположение было проверено экспериментально. Комплекс **(2)н**, в котором отсутствуют дополнительные стереоцентры и «кислые» протоны, смешали с илидом $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHCOOEt}$ в присутствии большого избытка Me_2S . При этом наблюдали уменьшение угла вращения с 1641 до 1235, а также частичную деструкцию комплекса. Возможно, что в интермедиате эпимеризация происходит быстрее и более полно.

Эпимеризация практически не происходит при использовании хлорированного стереоиндуктора **II**. Эти данные также согласуются с предположением о необходимости декоординации пролина под действием Me_2S для осуществления эпимеризации. Для обращения конфигурации азотного стереоцентра необходимо разрушение π -стэкингового взаимодействия. Как было показано в разделе 1.2, в стереоиндукторе **II** π -стэкинг гораздо сильнее, чем в стереоиндукторе **I**, что, по-видимому, делает этот процесс невыгодным.

Для основного (*S,S,транс*)/(*R,R,транс*)-диастереомера комплекса **(4)н** были получены данные РСА (рис. 10). Оказалось, что исследованный кристалл комплекса представляет собой рацемат. В условиях бифазной системы, используемой для синтеза этого комплекса, эпимеризация происходит не полностью. Величина молярного оптического вращения для минорного диастереомера (*S,цис*)-**(4)н** составила +630, что так же свидетельствует о частичной рацемизации.

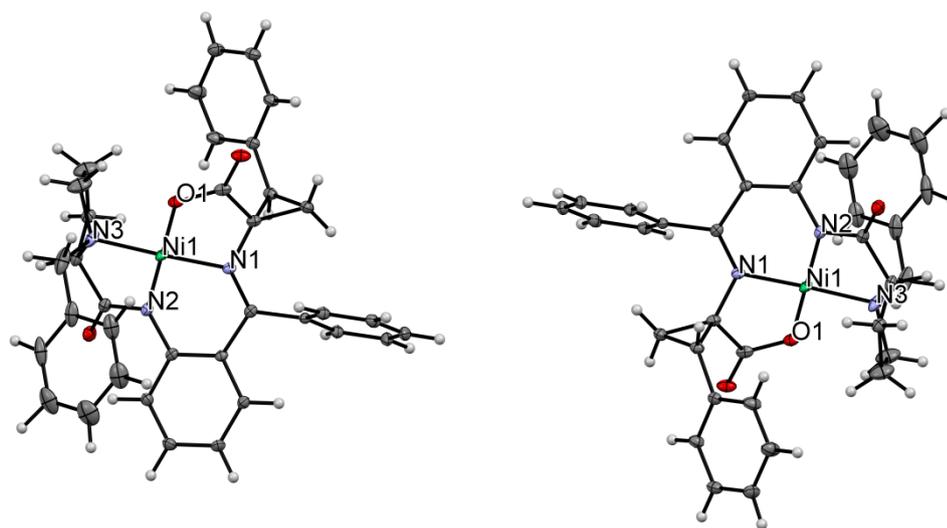


Рис. 10. Данные РСА для комплекса (*S,trans*)-(4)_n: показаны два энантиомера.

3.2.2.3. Циклопропанирование *E*- и *Z*-(*Me-ΔAlaNi*)_n комплексов

Вводить заместитель в β-положение можно не только с помощью сульфониевой соли с соответствующим заместителем, но и используя комплекс с заместителем при двойной связи. Чтобы проверить этот подход, изомерные *E*- и *Z*-(*Me-ΔAlaNi*)_n комплексы были введены в реакцию Кори-Чайковского с $\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \Gamma$.

Наличие заместителя у двойной связи существенно осложняет реакцию. При использовании химического депротонирования $\text{Me}_3\text{S}^+=\text{O} \Gamma$ (NaN , ДМФА) и *E*-(*Me-ΔAlaNi*)_n целевой продукт (5)_n был получен с выходом 36%, исходный комплекс не был обнаружен. Прямое электрохимическое восстановление сульфониевой соли с последующим добавлением *E*-(*Me-ΔAlaNi*)_n позволило получить всего 16% комплекса (5)_n, было выделено 42% исходного комплекса. Применение электрогенерированного основания дало похожий результат (11% и 55% соответственно). Для *Z*-(*Me-ΔAlaNi*)_n комплекса EGB-подход позволил получить 30% продукта (5)_n, было также выделено 30% исходного комплекса. По-видимому, в данном случае реакция осложняется депротонированием метильной группы комплекса (*Me-ΔAlaNi*)_n, что приводит к комплексу, не способному присоединять нуклеофилы по двойной связи.

Интересен стереохимический результат реакции: при использовании как *E*-, так и *Z*-изомера (*Me-ΔAlaNi*)_n был получен один и тот же единственный (*R,trans*)-диастереомер комплекса (5)_n (конфигурация определена с помощью одномерного спектра NOESY). Этот результат согласуется с предыдущими данными [124] о присоединении *O*- и *S*-нуклеофилов к

E- и *Z*-(**Me- Δ AlaNi**)_H. Стоит отметить, что этот диастереомер не образовывался при использовании замещенной сульфониевой соли.

Для объяснения наблюдаемой стереоселективности были проведены квантово-химические расчеты (PBE-D3(BJ)/def2-SVP, SMD(DMF)). Наиболее важной является необратимая стадия замыкания циклопропанового фрагмента, поскольку именно в этот момент задается конфигурация обоих стереоцентров. Были рассчитаны энергии активации четырех альтернативных переходных состояний (табл. 7). Рассматривались два случая: заместитель в комплексе (**Me- Δ AlaNi** + Me₂S(O)CH₂) и заместитель в илиде (**Δ AlaNi** + Me₂SCHCO₂Me).

Таблица 7. Свободные энергии активации замыкания циклопропанового кольца

	Конфигурация продукта	ΔG^\ddagger , ккал/моль	
		Me-ΔAlaNi + Me ₂ S(O)CH ₂	ΔAlaNi + Me ₂ SCHCO ₂ Me
1	(<i>S</i> ; <i>S</i> , <i>цис</i>)/(<i>R</i> ; <i>R</i> , <i>цис</i>)	18	0
2	(<i>S</i> ; <i>S</i> , <i>транс</i>)/(<i>R</i> ; <i>R</i> , <i>транс</i>)	11	3
3	(<i>S</i> ; <i>R</i> , <i>цис</i>)/(<i>R</i> ; <i>S</i> , <i>цис</i>)	18	11
4	(<i>S</i> ; <i>R</i> , <i>транс</i>)/(<i>R</i> ; <i>S</i> , <i>транс</i>)	1	8

Конфигурация циклопропанированных комплексов определяется направлением нуклеофильной атаки (с какой стороны расположена уходящая группа), а также ориентацией заместителя относительно фенильного фрагмента (направлен заместитель к фенильному кольцу или от него). В обоих случаях кинетически наиболее выгодным оказывается расположение уходящей группы (Me₂S или Me₂SO) по направлению от бензильного фрагмента (рис. 11а,б). Это согласуется с предыдущими данными о стабильности (*S*)-диастереомеров (см. раздел 1.3). Наиболее выгодным расположением заместителя является его ориентация в сторону от фенильного фрагмента (рис. 11в). Эти два критерия позволяют объяснить образование (*R*, *транс*)-диастереомера при введении в реакцию **Me- Δ AlaNi**, причем разница в энергиях активации при образовании других диастереомеров очень большая (табл. 7). Если использовать илид с заместителем (**Δ AlaNi** + Me₂SCHCO₂Me), то в переходном состоянии заместитель оказывается у удаленного атома углерода, стерические отталкивания значительно уменьшаются. Поэтому влияние заместителя на энергии переходного состояния в этом случае гораздо меньше, разница в энергиях для разных переходных состояний меньше, реакция менее стереоселективна.

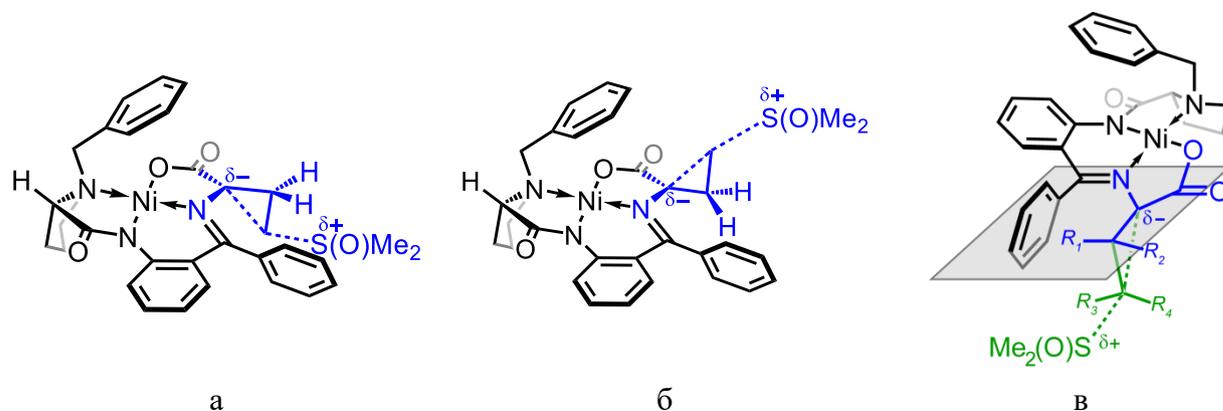
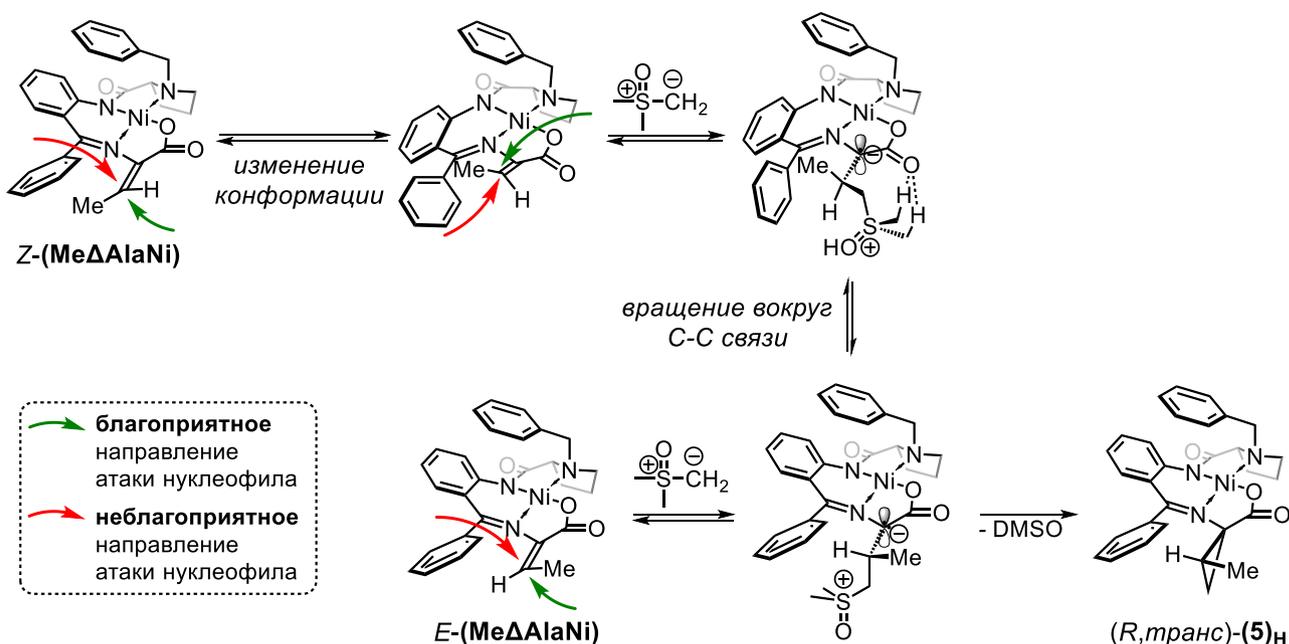


Рис. 11. Расположение уходящей группы относительно бензильного фрагмента в переходных состояниях: выгодное (а) и невыгодное (б). Расположение заместителей относительно фенильного фрагмента в переходном состоянии (в).

(*R,trans*)-диастереомер образуется вне зависимости от конфигурации двойной связи в **Me- Δ AlaNi** комплексе. Для *E*-(**Me- Δ AlaNi**)_n соответствующее переходное состояние легко получается из интермедиата, полученного нуклеофильной атакой илида двойной связи с наиболее стерически доступной стороны (отмечено зелеными стрелками на схеме 60). Для *Z*-(**Me- Δ AlaNi**)_n, наоборот, нужный интермедиат может образоваться только при атаке илида со стерически нагруженной стороны бензильного фрагмента и последующем вращении вокруг С-С связи (схема 60). Тем не менее, этот реакционный путь оказывается доминирующим, поскольку разница в энергиях четырех диастереомерных переходных состояний очень велика (табл. 7).

Схема 60:



2.2.2. Циклопропанирование с использованием броммалоната

К $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$ был впервые применен еще один подход циклопропанирования с использованием диметил α -броммалоната (схема 61). Он позволил получить циклопропановый комплекс (S) -**(6)**_H с высоким выходом (82%) в виде единственного диастереомера. Наряду со спектральными методами, полученный продукт был охарактеризован методом РСА (рис. 12).

Схема 61:

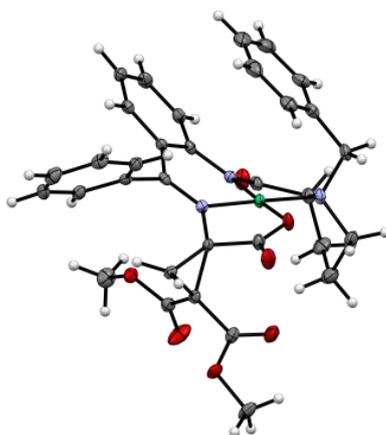
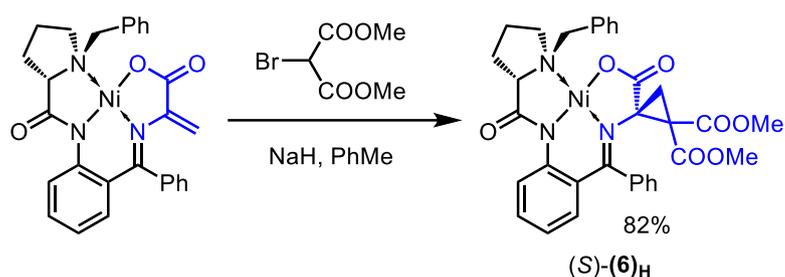


Рис. 12. Данные РСА для комплекса (S) -**(6)**_H.

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 (CO_2R в комплексах **1**, **3** и **6**, CH_3 в комплексе **5** и Ph в комплексе **4**). Это позволило исследовать возможность раскрытия циклопропанового фрагмента как при катодной, так и при анодной электрохимической активации редокс-активной платформы.

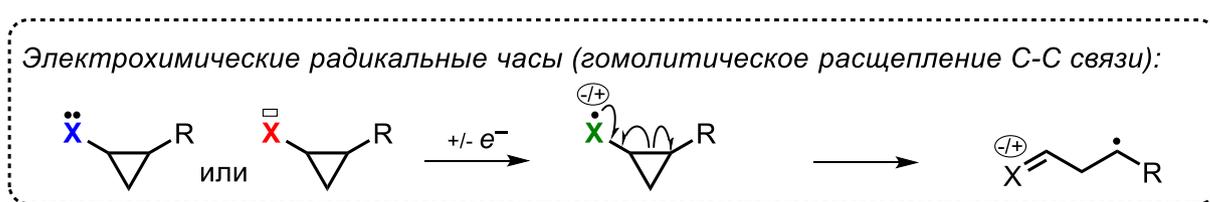
3.3. Электрохимическое раскрытие циклопропанового фрагмента в составе хирального комплекса Ni(II)⁴

Как было показано в обзоре литературы, раскрытие циклопропанового фрагмента позволяет получать вещества, труднодоступные с помощью других химических превращений. Электрохимическое раскрытие в настоящий момент изучено очень ограниченно. Как следует из обзора литературы, все работы, посвящённые препаративному электрохимическому раскрытию циклопропанового кольца так или иначе основываются на концепции «радикальных часов». В этом случае, окисление или восстановление создаёт ион-радикал с сильно локализованной спиновой плотностью на соседнем с циклопропановым циклом атоме. В результате происходит раскрытие с образованием двойной связи и переносом радикального центра (см. схему 62).

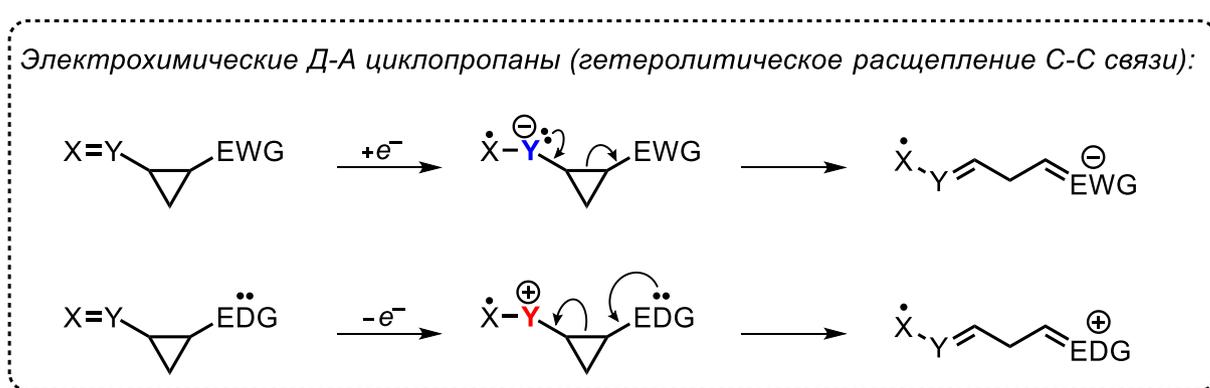
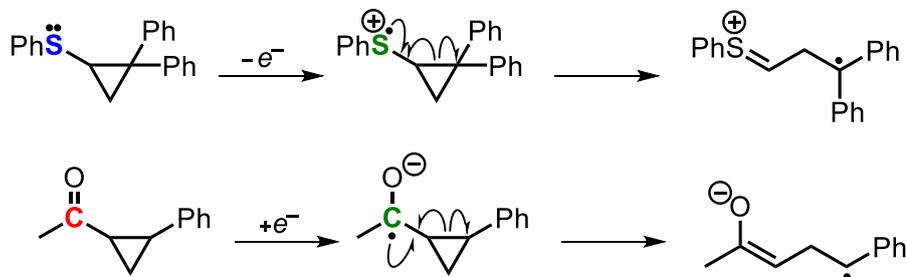
Нами предложен альтернативный подход к электрохимическому раскрытию производных циклопропана, который расширяет концепцию Д-А циклопропанов (схема 62). Новый подход предполагает наличие в циклопропане двух заместителей: одного редокс-инертного, но обладающего выраженным донорным или акцепторным электронным 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.

⁴ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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, личный вклад автора в которую составлял 40%.

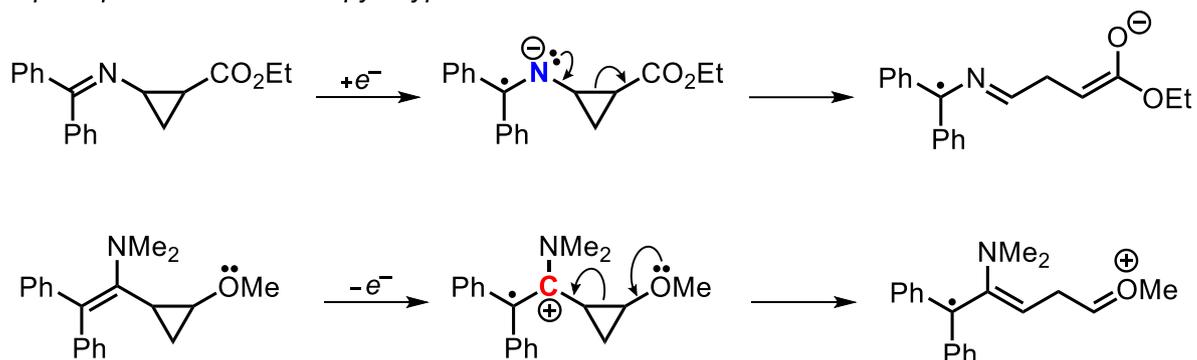
Схема 62:



Литературные примеры:



Примеры модельных структур:



Полученные в рамках настоящей работы и имеющиеся в литературе данные о локализации заряда и спиновой плотности в редокс-формах «редокс-платформ» со стереоиндукторами **I** и **II** позволяют предполагать, что полученные в предыдущих разделах циклопропановые комплексы являются удачными объектами для тестирования концепции электрохимических аналогов донорно-акцепторных циклопропанов.

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

В литературе отсутствуют примеры электрохимического раскрытия циклопропанов, сопровождающегося гетеролизом С-С связи. На схеме 62 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.

Прежде, чем приступить к препаративному электрохимическому раскрытию циклопропанового фрагмента, было проведено вольтамперометрическое тестирование комплексов **(1)н**, **(1)сl**, **(2)н**, **(5)н**, **(6)н**. Потенциалы редокс-переходов приведены в таблице 8.

Таблица 8. Потенциалы окисления и восстановления циклопропановых комплексов **(1)н**, **(1)сl**, **(2)н**, **(5)н**, **(6)н** (Pt, MeCN, 100 мВ/с, vs. Ag/AgCl, KCl_(нас.))

	Восстановление, E_{pc} , В ($E_{1/2}$, В)		Окисление, E_{pa} , В ($E_{1/2}$, В)	
	(<i>S,цис</i>)	(<i>R,цис</i>)	(<i>S,цис</i>)	(<i>R,цис</i>)
(1)н	-1.60	-1.46	1.35	1.23
(1)сl	-1.42	-1.54	1.45 (1.41)	1.35 (1.31)
(2)н^а	-1.46 (-1.42)		1.19 (1.06)	
(5)н^б		-1.48 (-1.42)		1.27
(6)н^в	-1.50, -2.0 (-1.87)		1.37	

^апотенциалы для этого комплекса определены в ДМФА.

^бпотенциалы определены для (*R,транс*)-диастереомера.

^впотенциалы определены для (*S*)-диастереомера.

3.3.1.1. Окисление

Как было показано в обзоре литературы, для реализации окислительного раскрытия у циклопропанового фрагмента необходимо наличие электроактивного центра и заместителя способного стабилизировать радикал (им может быть в том числе электроноакцепторная сложноэфирная группа).

Однако в нашем случае окисление циклопропановых комплексов оказалось обратимо (рис. 13), что свидетельствует об отсутствии химических превращений катион-радикалов. Причем введение COOMe-группы, способной стабилизировать радикал, не способствовало

возникновению необратимости. Это может быть связано с тем, что окисление затрагивает орбитали аминифениленового фрагмента и атома никеля, которые довольно удалены от циклопропанового фрагмента. На ближайших к трехчленному циклу атомах оказывается недостаточно спиновой плотности для раскрытия по принципу «радикальных часов». Это подтверждается расчетом локализации ВЗМО (рис. 14).

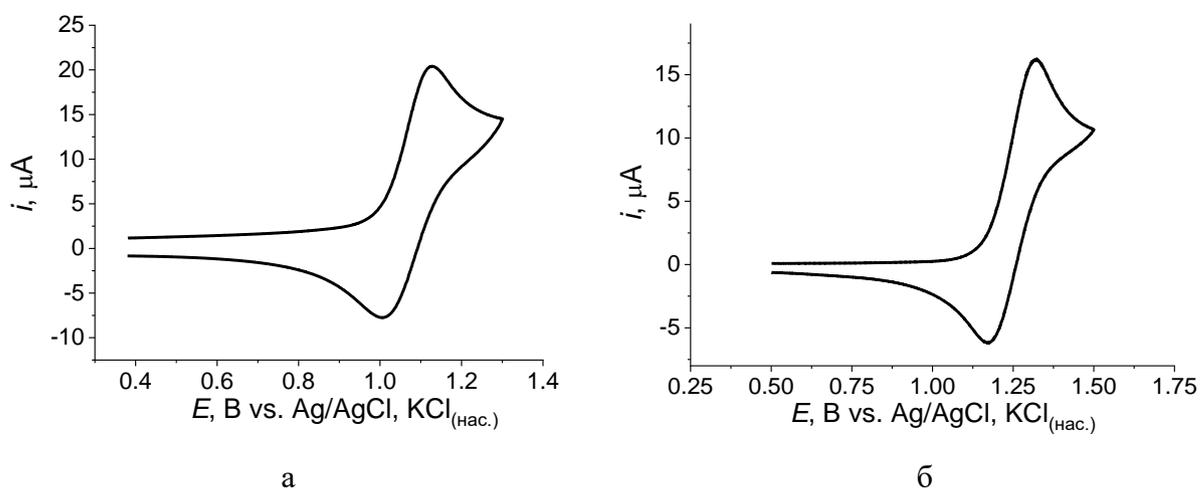


Рис. 13. Вольтамперограммы комплексов **(2)H** (а) и *(S,cis)*-**(1)H** (б) (Pt, ДМФА, 0.05 M Bu₄NBF₄, 100 мВ/с).

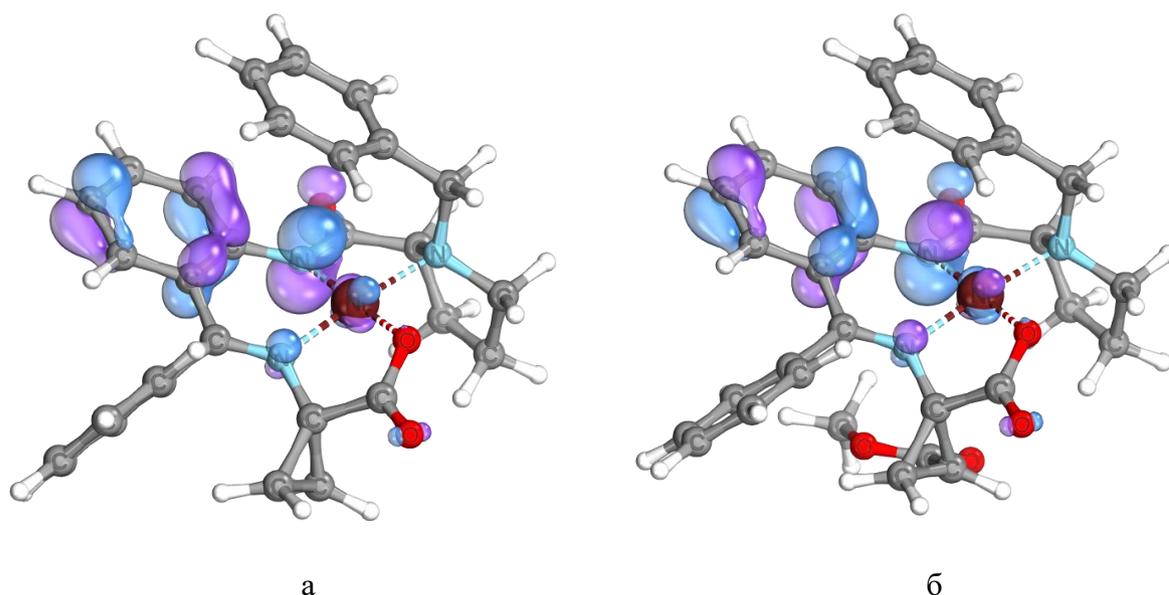


Рис. 14. ВЗМО комплексов **(2)H** (а) и *(S,cis)*-**(1)H** (б).

При изучении окисления комплексов было обнаружено интересное явление, ранее наблюдавшееся нами для сериновых и треониновых комплексов [112] – стереозависимая редокс-активность. Для диастереомерных комплексов была обнаружена существенная разница в потенциалах окисления, а также в химической устойчивости окисленных форм.

Как и в случае гидрокси-комплексов, комплексы с α -(*R*)-конфигурацией циклопропанового фрагмента окисляются на 100-150 мВ легче, чем α -(*S*)-диастереомеры (рис. 15, табл. 8). Эта разница сохраняется для обоих стереоиндукторов. Как было показано в разделе 1.3, в структуре α -(*S*)-диастереомеров обнаруживается существенная некопланарность плоскости координации никеля и фениленового фрагмента из-за сильного π -стэкинга и стерических отталкиваний. Фениленовый фрагмент и ближайшее координационное окружение никеля в α -(*R*)-диастереомерах лежат практически в одной плоскости, что обеспечивает более эффективное сопряжение и облегчает окисление.

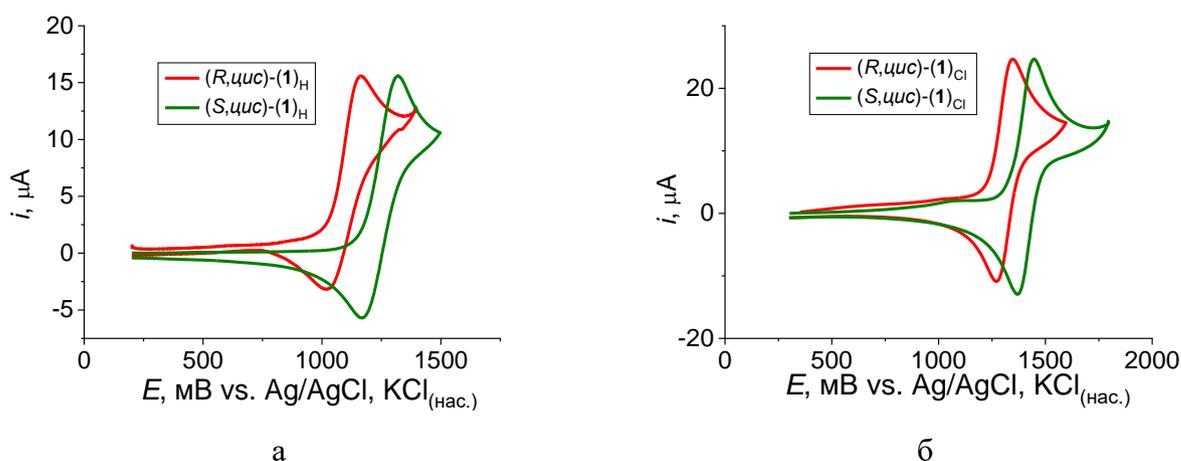


Рис. 15. Вольтамперограммы окисления комплексов (*R,cis*)-(1)_H (красная кривая) и (*S,cis*)-(1)_H (зеленая кривая) (а); (*R,cis*)-(1)_{Cl} (красная кривая) и (*S,cis*)-(1)_{Cl} (зеленая кривая) (б). (Pt, MeCN, 0.05 М Bu₄NBF₄, 100 мВ/с, vs. Ag/AgCl, KCl_(нас.)).

Таким образом, найденные ранее закономерности [112], связывающие конфигурацию α -стереоцентра и потенциал окисления комплекса, подтвердились на новой серии комплексов. Причина такой универсальности взаимосвязи конфигурации α -стереоцентра и редокс-активности состоит в однотипном искажении структуры комплекса в зависимости от этой конфигурации. Этот же факт лежит и в основе другой универсальной взаимосвязи структуры и свойств комплексов со стереоиндукторами **I** и **II**: существенно большей термодинамической стабильности диастереомеров с (*S*)-конфигурацией α -стереоцентра.

3.3.1.2. Восстановление

Восстановление комплексов с незамещенным циклопропановым фрагментом ((2)_H), со слабо-донорным метильным заместителем ((5)_H) или с фенильным заместителем ((4)_H), способным хорошо стабилизировать радикальный центр, аналогично окислению протекает обратимо на всех скоростях развертки потенциала. Это означает, что их анион-радикал устойчив по меньшей мере в масштабе времени ЦВА (рис. 16). Согласно данным расчётов, для циклопропанированных комплексов восстановление затрагивает в основном π -связь C=N.

(рис. 17а). Важно, что орбитальный коэффициент НСМО на атоме углерода группы C=N существенно больше, чем на азоте. Поэтому, после переноса электрона неспаренный электрон окажется, в основном, на атоме углерода иминогруппы, а пара электронов будет, в основном, локализована на азоте, в непосредственной близости от циклопропанового фрагмента. Это создаёт предпосылку для раскрытия циклопропанового фрагмента при восстановлении по типу аналогов донорно-акцепторных циклопропанов.

Восстановление комплексов с акцепторными карбометокси-группами ((1)н, (1)сl, (6)н) протекает необратимо (рис. 16), что свидетельствует о химических превращениях анион-радикала, хотя качественно их НСМО выглядит аналогично (спиновая плотность во многом расположена на никелевом центре, рис. 17б). В частицах, образующихся в результате химической трансформации анион-радикалов комплексов (1)н, (1)сl, (6)н, отрицательный заряд делокализован сильнее, чем в депротонированном глициновом комплексе. Это следует из того, что пик реокисления на обратном ходе вольтамперограмм циклопропановых комплексов располагается в существенно более анодной области ($-0.06 - -0.16$ В), чем пик окисления депротонированного глицинового комплекса (-0.32 В).

При этом восстановление комплексов **1** и **6** значительно отличается. На вольтамперограмме комплекса (6)н наблюдаются два последовательных пика восстановления. Более катодный пик обратим. Он соответствует восстановлению продукта, образовавшегося после химического превращения анион-радикала. При анализе полудиференциальных кривых (рис. 18) видно, что число электронов на первом пике не зависит от скорости развертки потенциала (площадь пика не изменяется). Более катодный пик убывает с увеличением скорости развертки потенциала. Это означает, что на высоких скоростях развёртки потенциала реакция образования вещества, восстанавливающегося при наиболее катодном пике, не успевает протекать. Тем не менее, химическая обратимость первого процесса восстановления не достигается и на этих скоростях развёртки. На высоких скоростях развёртки появляется пик реокисления при $-0.86 \div -0.80$ В, отвечающий первично образующемуся продукту трансформации анион-радикала.

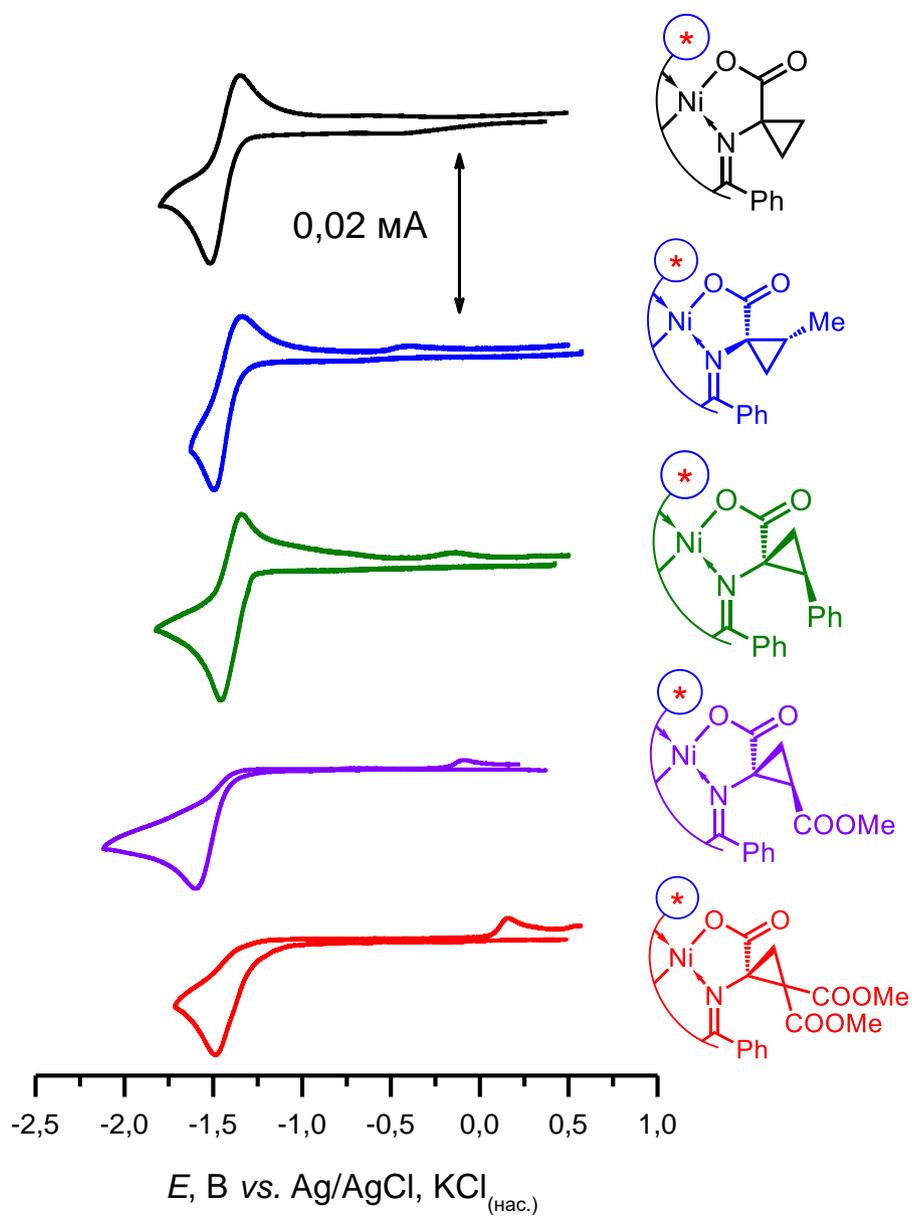


Рис. 16. ЦВА комплексов (*S,цис*)-(1)_H, (2)_H, (*R,транс*)-(5)_H, (*S*)-(6)_H (MeCN, 0.05M Bu₄NBF₄, 100 мВ/с, Pt).

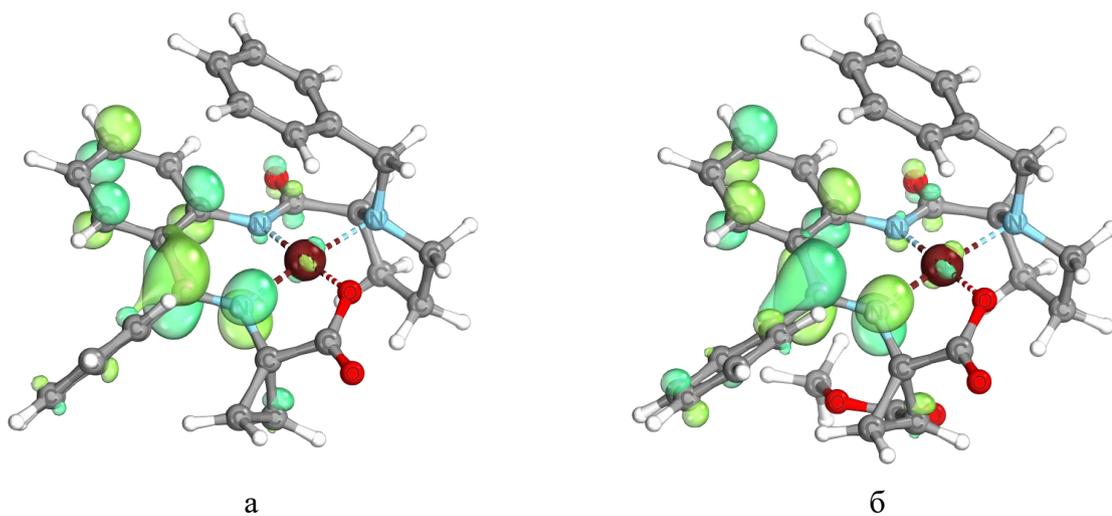


Рис. 17. НСМО комплексов (2)_H (а) и (*S,цис*)-(1)_H (б).

Итого, анализ вольтамперограмм показывает, что анион-радикал комплекса **(6)н** очень быстро претерпевает химическое превращение, давая продукт, окисляющийся при $-0.86 \div -0.80$ В. Этот продукт далее претерпевает существенно более медленную трансформацию, давая новый продукт, обратимо восстанавливающийся при потенциале -1.89 В и продукт, необратимо окисляющийся при потенциале $+0.13$ В. Можно предположить, что продукт первичной, очень быстрой химической реакции – это продукт раскрытия циклопропана, что было подтверждено (см. ниже) препаративными экспериментами.

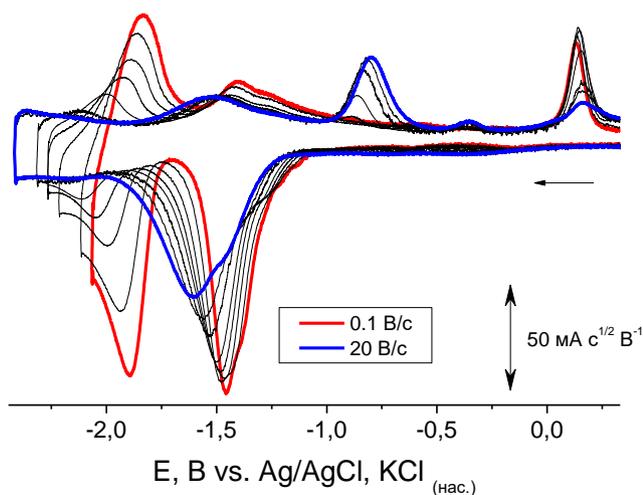


Рис. 18. Полудиференциальные кривые комплекса **(6)н** (MeCN, 0.05M Bu₄NBF₄, Pt), зарегистрированные при различных скоростях развёртки потенциала (от 0.1 до 20 В/с).

Важно подчеркнуть, что отсутствие раскрытия циклопропанового кольца, даже если имеется фенильный заместитель, способный эффективно стабилизировать радикалы, и его наличие в комплексах с акцепторными сложноэфирными группами в трёхчленном цикле подтверждают, что этот случай не относится к типу «электрохимических радикальных часов». Это позволяет утверждать, что в ходе раскрытия происходит именно гетеролиз С-С связи и перенос избыточного отрицательного заряда. Этот подход является электрохимическим расширением концепции Д-А циклопропанов.

3.3.2. Электрохимическое и химическое восстановительное раскрытие с последующими реакциями с электрофилами

На основании вольтамперометрического тестирования для препаративного электрохимического восстановления были выбраны комплексы **(1)н** и **(6)н**, содержащие акцепторные заместители. Электролиз проводили в разделенной ячейке в ДМФА с использованием стеклоглеродной пластины в качестве рабочего электрода. Процесс проводили при постоянном потенциале, на 100 мВ более катодном, чем потенциал пика восстановления комплекса, пропускали 1 F/моль электричества. В процессе электролиза цвет

раствора менялся с красного до темно-фиолетового. В полученном после окончания электролиза растворе методом ЭПР не удалось обнаружить радикальных частиц. В спектрах поглощения наблюдаются интенсивное поглощение при 546 нм для **(1)н** (рис. 19) и при 519 нм **(6)н**. Значительный батохромный сдвиг относительно аниона глицинового комплекса ($\lambda_{\max} = 458$ нм [125]), так же как и более анодный потенциал окисления, свидетельствует об образовании анионного комплекса, в котором отрицательный заряд делокализован по более протяжённой π -системе, чем в депротонированном глициновом комплексе.

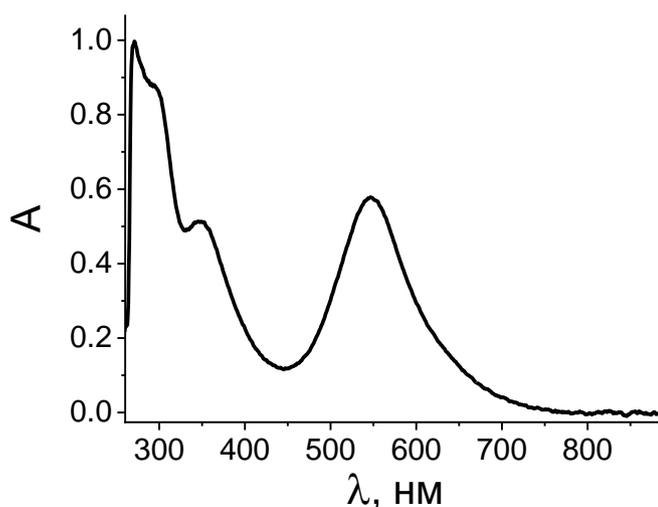


Рис. 19. Электронный спектр поглощения реакционной смеси после катодного восстановления комплекса **(1)н** в ДМФА.

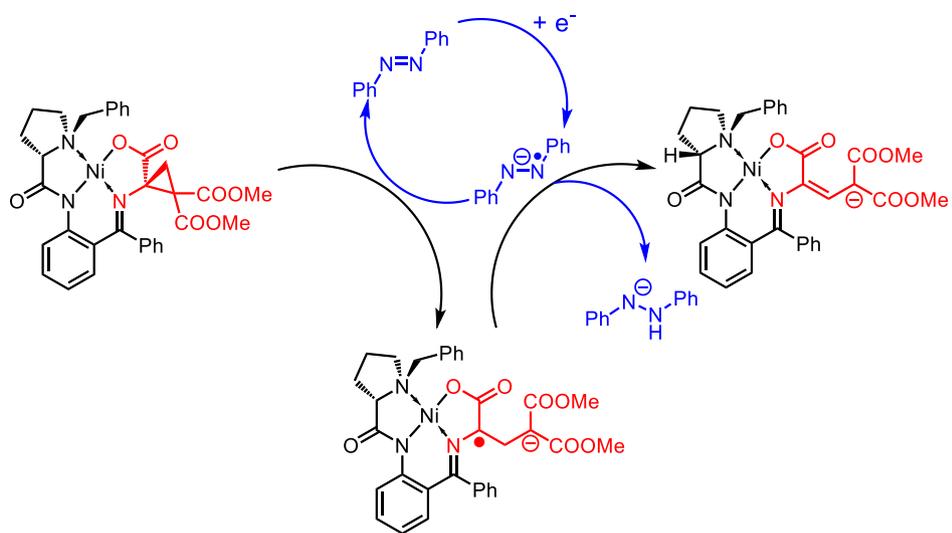
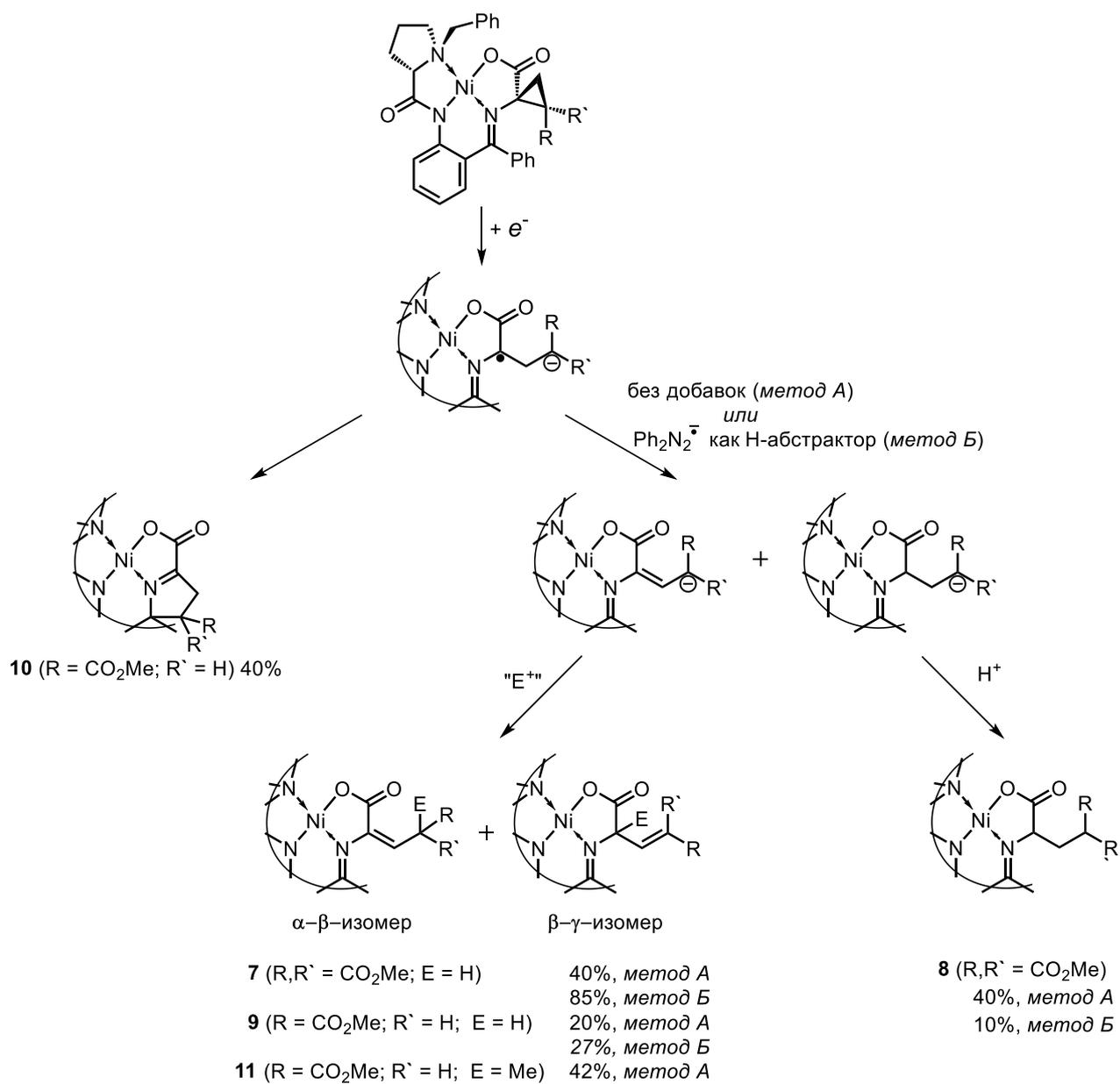
Для установления структуры полученных после раскрытия циклопропанового фрагмента продуктов, их необходимо было выделить в нейтральном виде путем протонирования кислотой. Затем продукты очищали с помощью колоночной хроматографии и анализировали методом ЯМР. После восстановления комплекса **(6)н** были выделены алкеновые **(7)** и гидрированный **(8)** комплексы, свидетельствующие о диспропорционировании анион-радикала (схема 63). Это проливает свет на процессы, которым соответствуют пики восстановления и реокисления на вольтамперограмме (рис. 18). На высоких скоростях развёртки потенциала наблюдается пик восстановления, быстрое раскрытие анион-радикала и пик окисления раскрытого анион-радикала. При более низких скоростях развёртки потенциала раскрытый анион-радикал успевает диспропорционировать и на вольтамперограмме наблюдается более катодный пик восстановления депротонированного гидрированного комплекса **8** и очень анодный пик реокисления депротонированного дегидроаланинового производного.

Гидрированный комплекс **8** имеет меньшую синтетическую значимость, поскольку может быть легко получен с помощью реакции присоединения **GlyNi** к соответствующему акцептору Михаэля. Дегидроаланиновые производные гораздо более труднодоступны. Кроме того, они интересны благодаря своей биоактивности [126,127]. Для увеличения выхода алкеновых производных **7** необходимо подавить диспропорционирование путем добавления вещества, которое может отрывать атом водорода вместо анион-радикала комплекса. Подходящим кандидатом является анион-радикал азобензола. Проведение препаративного электролиза в присутствии эквимольного количества азобензола изменяет соотношение гидрированных и алкеновых производных в сторону увеличения последнего (табл. 9). Использование избытка азобензола (1.5 экв.) никак не изменило выход продуктов реакции. Добавление азобензола также позволяет уменьшить потенциал проведения электролиза, следовательно, азобензол является ещё и медиатором восстановления комплекса.

Таблица 9. Выходы комплексов **7** и **8** в зависимости от условия проведения электролиза комплекса (**6**)_n (8 мМ) (ГС, ДМФА).

Условия			Алкеновые комплексы 7		Гидрированный комплекс 8 выход, %
Фоновый электролит, добавки	Потенциал рабочего электрода	Заряд на 1 моль 6	Выход, %	Соотношение α - β / β - γ изомеров	
Вu ₄ NBF ₄ (0.09 М)	-1.7 В	1 F	40	1.5 : 1	40
Вu ₄ NBF ₄ (0.09 М), Ph ₂ N ₂ (1 экв)	-1.5 В	2 F	85	1.5 : 1	10
Вu ₄ NBF ₄ (0.09 М), Ph ₂ N ₂ (1.5 экв)	-1.5 В	2.5 F	85	1.5 : 1	10
LiCl (0.8 М)	-1.4 В	1 F	40	5 : 1	40

Схема 63:



Структура региоизомерных алкенов **7** была установлена при помощи двумерных спектров НМВС (ключевые корреляции даны на рис. 20). Экспериментально полученное соотношение изомерных алкенов **7** (α - β / β - γ = 1.5 : 1) близко к их относительной термодинамической стабильности (α - β / β - γ = 1.3 : 1, получено по данным квантово-химических расчётов). Добавление кислоты Льюиса увеличивает региоселективность протонирования аллильного аниона. Так, использование в качестве фонового электролита LiCl увеличило соотношение α - β / β - γ до 5:1. Более значительной разницы можно достигнуть, если проводить электролиз в неразделенной ячейке с цинковым или магниевым анодом. В этом случае образующиеся на аноде Zn^{2+} и Mg^{2+} выступают в качестве кислоты Льюиса и увеличивают соотношение α - β / β - γ до 54:1 (общий выход при этом уменьшается до 50%). Таким образом, разработан метод восстановительного раскрытия циклопропанового фрагмента, селективно приводящего к α - β -изомеру дегидроаланинового производного комплекса **7**. Чистый β - γ -изомер также может быть легко выделен в индивидуальном виде даже не прибегая к хроматографии. Он обладает значительно меньшей растворимостью, и его можно выделить путем кристаллизации примерно эквимольной реакционной смеси из толуола.

Для аниона комплекса **7** измеренное в ДМСО с помощью спектрофлуориметрии значение pK_a оказалось равным 5.1 (рис. 20). То есть, он является более сильной кислотой, чем уксусная (pK_a в ДМСО 12.3 [128]), поэтому для его протонирования использовали $PhNEt_2 \cdot HCl$ (pK_a в ДМСО 2.45 для PhN^+HMe_2 [128]).

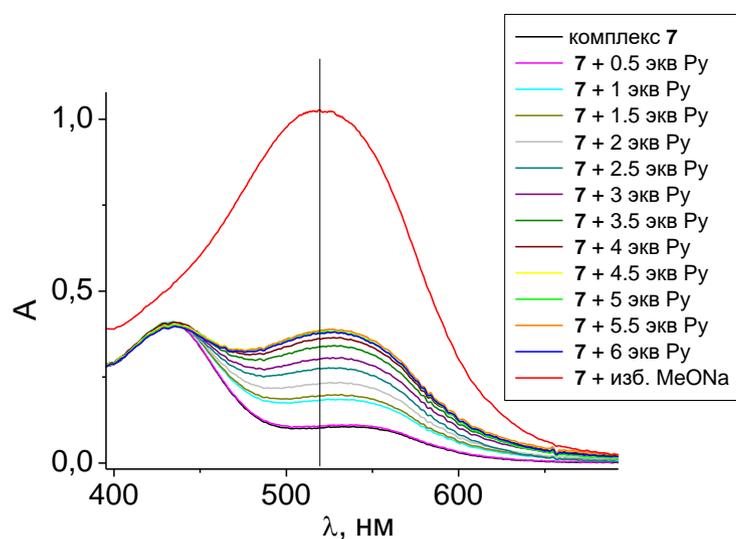


Рис. 20. Электронный спектр поглощения комплекса (**7**)н (черная кривая) и его депротонированной формы (красная кривая). Спектры с варьируемым содержанием нейтральной и анионной форм комплекса (**7**)н, полученные последовательным добавлением пиридина.

При электролизе комплекса **(1)**_н алкеновый комплекс **9** был выделен с низким выходом (20%). Добавление азобензола способствовало лишь незначительному увеличению выхода (27%). Из анализа констант спин-спинового взаимодействия в спектре ЯМР ¹H видно, что образуется селективно β-γ-изомер (рис. 21). Основным продуктом реакции восстановления комплекса **1** являлся циклический комплекс **10** (см. ниже раздел про внутримолекулярную циклизацию).

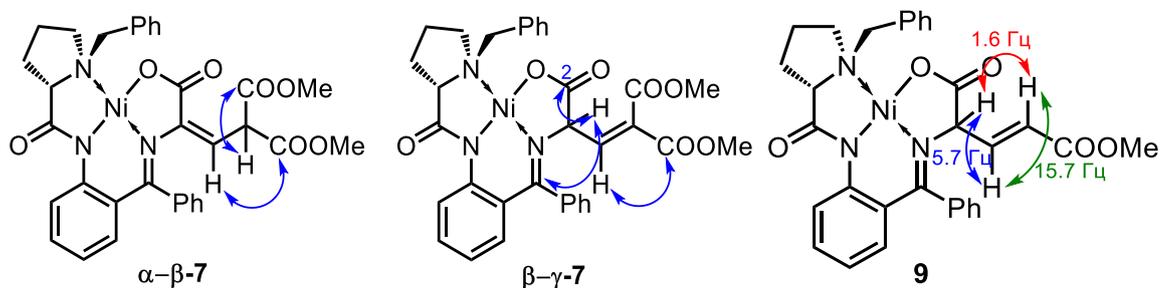


Рис. 21. Корреляции в спектре НМВС комплексов **7a** и **7b**, константы спин-спинового взаимодействия в спектре ЯМР ¹H комплекса **9**.

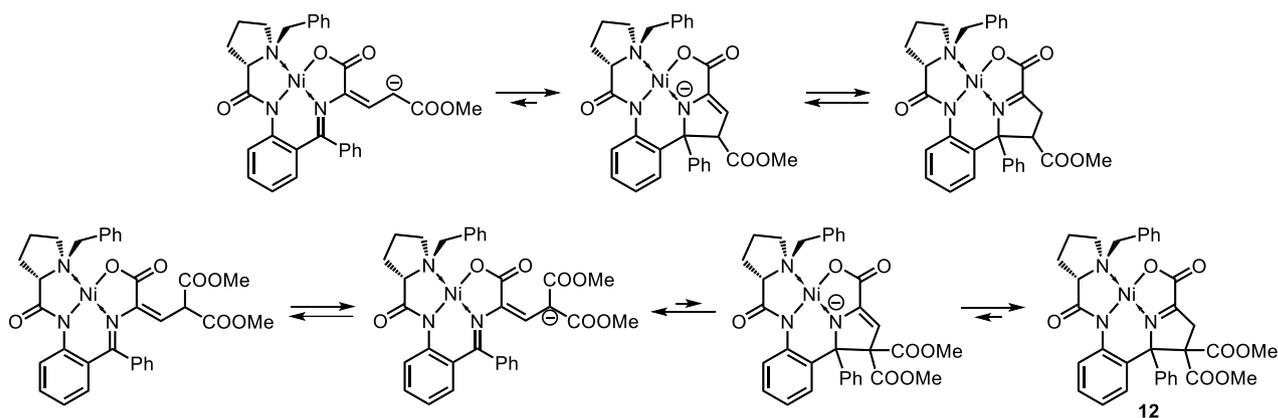
Полученные при раскрытии циклопропанового цикла делокализованные карбанионы (депротонированные комплексы **7** и **9**) были введены в реакцию с йодистым метилом. Однако, оказалось, что аллильный анион комплекса **7** чрезвычайно нуклеофилен. Его не удалось ввести в реакцию ни с CH₃I, ни с другими реакционноспособными электрофилами. Анион комплекса **9** обладает большей реакционной способностью (о чём также свидетельствует то, что он обладает более катодным потенциалом окисления, и то, что он нацело протонируется уксусной кислотой в ДМФА, в отличие от депротонированного комплекса **7**), его удалось ввести в реакцию с MeI. При этом был получен γ-метилированный комплекс **11** в виде двух диастереомеров (dr = 5:1) с общим выходом 42%.

3.3.2.1. Внутримолекулярная циклизация

Для комплекса с одной карбоксильной группой характерна внутримолекулярная циклизация по Шиффовому углероду (схема 64). Если в раскрытой форме отрицательный заряд делокализован по атомам углерода π-системы и атомам кислорода сложноэфирной и карбоксильной групп, то в циклической – по атому углерода и азота. Подавить циклизацию путем добавления кислот Льюиса, предпочтительно координирующихся по атому кислорода (пробовали использовать LiClO₄ в качестве фонового электролита), а также попытки перехватить нециклический анион ацетилхлоридом не привели желаемому результату. Видимо, анион, образующийся после восстановления комплекса **(1)**_н, существует преимущественно в циклической форме.

Для комплекса **7**, имеющего две карбоксильные группы, наоборот, анион более устойчив в ациклической форме: необратимое протонирование растворов этого аниона даёт ациклические комплексы **7a** и **7b** независимо от времени выдерживания этих растворов перед протонированием. Однако, добавление к комплексу **7** карбоната калия приводит к полной конверсии в соответствующий циклический продукт **12**. По-видимому, в этом случае устанавливается равновесие не между анионными, а между протонированными формами, наиболее стабильной из которых является циклическая форма.

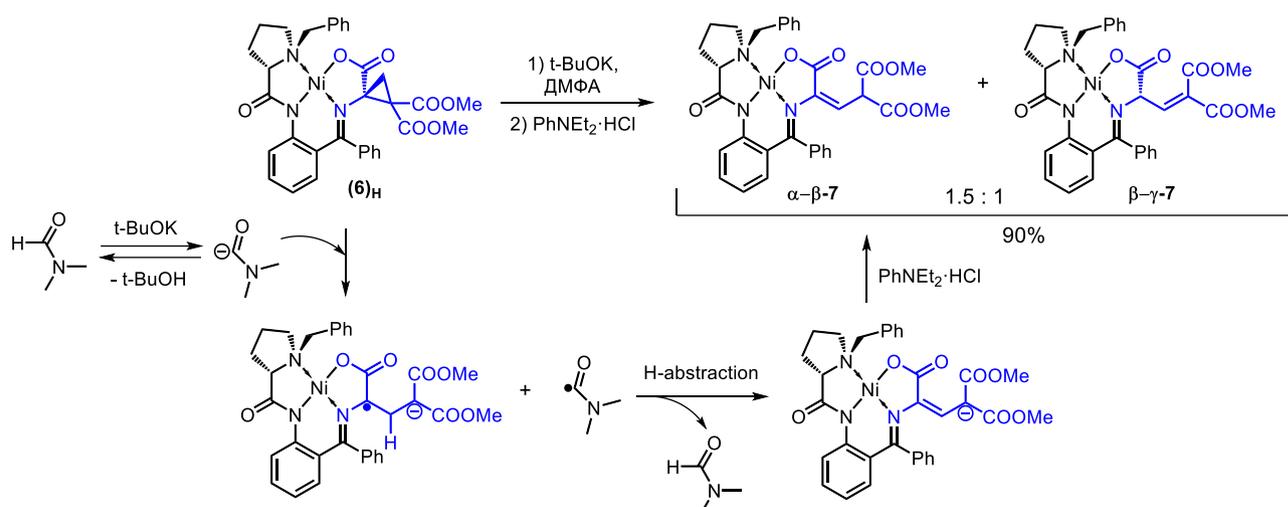
Схема 64:



3.3.2.2. Химическое раскрытие

Электрохимическое исследование показало, что для селективного получения дегидроаланиновых комплексов при восстановительном раскрытии циклопропановых производных необходимо, кроме одноэлектронного восстановителя, иметь в системе реакционноспособный акцептор Н-атомов. Последний необходим, чтобы подавить диспропорционирование анион-радикала циклопропанового комплекса с образованием эквимольной смеси раскрытых комплексов. Было бы заманчиво предложить чисто химическую систему, способную совместить обе эти функции. В последнее время стали появляться сообщения о том, что система *t*-BuOK/ДМФА обладает такими свойствами (см., например, [129,130]). Предполагается, [131] что образующийся после депротонирования трет-бутилатом калия анион диметилформаида является сильным одноэлектронным восстановителем (см. схему 65). В результате окисления этого аниона образуются реакционноспособные радикалы, легко отщепляющие лабильные атомы водорода. Применение системы *t*-BuOK/ДМФА к циклопропановому комплексу **6** позволило получить комплекс **7** с выходом 90%.

Схема 65:



Отметим также, что можно предложить и альтернативный механизм раскрытия циклопропанового фрагмента комплекса (6)H под действием *t*-BuOK/DMF, включающий дерпотонирование циклопропанового фрагмента и последующее электроциклическое раскрытие. Однако контрольные опыты показали, что это не так: действие на комплекс (6)H *трет*-бутилата калия в ацетонитриле не приводит к ожидаемым продуктам раскрытия, несмотря на то что основность *трет*-бутилата калия в ацетонитриле мало отличается от таковой в диметилформамиде.

Таким образом, на основе вольтамперометрических данных были разработаны два альтернативных синтетических подхода к селективному получению дегидроаланинового комплекса 7. С меньшим выходом может быть получен его аналог с одной карбоксильной группой. Как будет показано в следующем разделе, эти функционализированные производные дегидроаланина являются удобными акцепторами Михаэля и могут быть использованы для дальнейшей функционализации путём присоединения нуклеофилов разной природы.

Подчеркнём также, что обнаруженное химическое поведение циклопропановых производных после раскрытия обычно не наблюдается в химии раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов в присутствии кислот Льюиса, хотя эта область в настоящий момент уже весьма хорошо разработана. В последнем случае, как правило, раскрытие сопровождается 1,3-функционализацией [70]. Примеры получения акцепторов Михаэля путем раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов есть, но их число очень ограничено. Часто для этого нужен очень точный подбор кислоты Льюиса (как правило, необходима именно соль галлия) [132].

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

Полученные функционализированные дегидроаланиновые производные **7** и **9** являются акцепторами Михаэля. При присоединении к ним нуклеофилов следует ожидать образование β,γ -функционализированных α -аминокислот, при этом будет появляться дополнительный стереоцентр. Естественным ограничением на природу нуклеофила является его основность: нуклеофилы, являющиеся сильными основаниями, нацело депротонируют комплексы **7** и **9**, что делает присоединение невозможным. Среди низкоосновных нуклеофилов в настоящей работе будут опробованы тиолы и анилины. Введение таких заместителей представляет интерес, поскольку аминокислоты с серу- и азотсодержащими заместителями в β -положении проявляют широкий спектр биологической активности [133,134].

Особенно ценной является разработка *one-pot* процессов получения ценных функционализированных производных аминокислот напрямую из циклопропанов, минуя стадию выделения дегидроаланиновых комплексов. Для этого обычную методику электрохимического раскрытия в присутствии азобензола модифицировали следующим образом. После протонирования раскрытых анионов с помощью $\text{PhNEt}_2\cdot\text{HCl}$ к раствору добавляли тиол. Реакционную смесь оставляли на ночь, затем продукты выделяли по стандартной методике, очищали с помощью колоночной хроматографии и анализировали с помощью ЯМР-спектроскопии. Конфигурацию стереоцентров устанавливали на основании двумерных спектров NOESY (см. ниже). Полученные результаты представлены на схеме 66 и в таблице 10. Для адекватного сопоставления данных в этом разделе с предыдущими разделами необходимо учитывать особенности стереохимической номенклатуры серусодержащих комплексов. Из-за изменившегося после введения серусодержащего заместителя порядка изменения старшинства заместителей при α -стереоцентре комплексам с одной и той же относительной (*L*)-конфигурацией аминокислотного фрагмента соответствуют разные абсолютные стереоконфигурации. Для ранее упоминавшихся комплексов это α -(*S*)-конфигурация, а для серусодержащих – α -(*R*).

Данный подход был протестирован для трех тиолов, включающих как ароматические (*n*-толилфенол TolSH и тиофенол PhSH), так и алифатический (бензилтиол BnSH). Первый эксперимент с толилтиолом позволил получить целевой продукт с выходом 64% (табл. 10). При этом часть алкеновых комплексов **7** осталась непрореагировавшей. Пытаясь увеличить выход цистеинового производного, добавили двукратный избыток TolSH. При этом совершенно неожиданно наблюдали инверсию диастереомерного соотношения: вместо

(*R,S*)-диастереомера стал преобладать (*R,R*)-диастереомер. Чтобы найти причину этого явления, был проведен еще один эксперимент с избытком тиола и добавлением эквимольного количества основания (Et_3N). При этом, как и в первом эксперименте, был преимущественно получен (*R,S*)-диастереомер. Это позволяет предположить, что основание вызывает эимеризацию, приводящую к наиболее термодинамически стабильному продукту. (В первом эксперименте основанием выступал диэтиланилин, образовавшийся в реакционной смеси после протонирования комплекса.)

Схема 66:

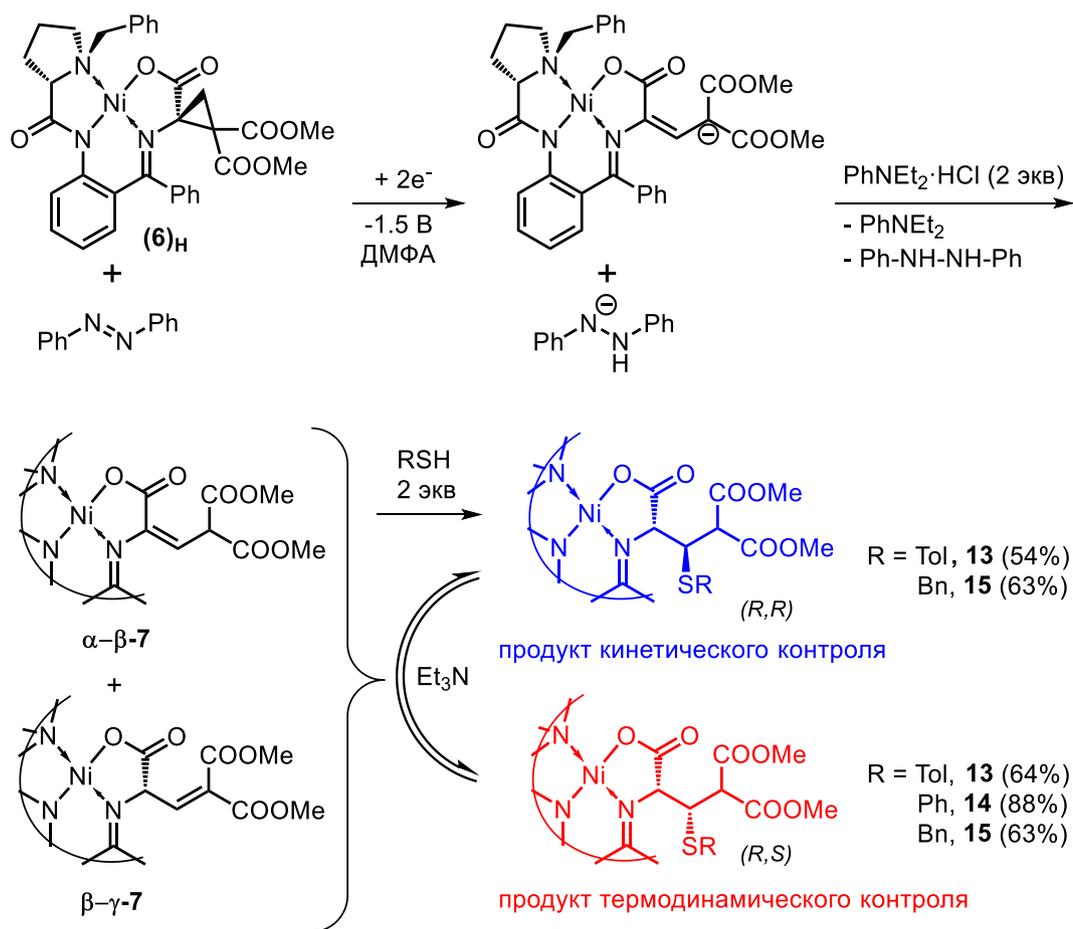


Таблица 10. Выходы и диастереомерное соотношение цистеиновых производных, полученных *one-pot* электрохимическим восстановлением комплекса **(6)н** (метод В: -1.5 В (Ag/AgCl, KCl_(нас.)), **(6)н** (8 мМ), Ph₂N₂ (8 мМ), 2F/моль, ДМФА) с последующим добавлением тиолов (PhNEt₂·HCl (2 экв.); RSH (1 или 2 экв.), 24 ч, комнатная температура).

	RSH	RSH (экв)	dr (<i>R,S</i>):(<i>R,R</i>)	Выход, %		Продукт
1	TolSH	1	10:1	64	-	13
2	TolSH	2	1:5	54	-	13
3	TolSH	2	10:1	64	+ 1 экв. Et ₃ N	13
4	PhSH	2	12:1	88	+ 1 экв. Et ₃ N	14
5	BnSH	2	1:2.6	64	-	15
6	BnSH	2	Чистый (<i>R,S</i>)-изомер	42*	+ 1 экв. Et ₃ N	15

*72 часа, 40°C

Это предположение было проверено контрольным экспериментом. Раствор эквимольной смеси диастереомерных цистеиновых комплексов **13** в ДМФА оставили на ночь под аргоном в присутствии Et₃N и TolSH (1:1). В результате соотношение диастереомеров (*R,S*) : (*R,R*) изменилось с 1:1 до 13:1 с преобладанием термодинамически более стабильного (*R,S*)-диастереомера.

Эксперимент с тиофенолом, проведенный в тех же условиях (2 экв. PhSH, 1 экв. Et₃N) позволил получить цистеиновое производное **14** с выходом 88% и стереоселективностью 12:1. Аналогично предыдущему случаю преобладал (*R,S*)-диастереомер.

В случае алифатического бензилтиола качественно результат получился тот же. Преобладающий диастереомер меняется при добавлении основания. Но в этом случае удалось получить чистый (*R,S*)-диастереомер комплекса **15** в условиях термодинамического контроля (реакционную смесь выдерживали при 40°C в течение 72 часов), хотя и с меньшим выходом (значительная часть комплекса была выделена в виде алкеновых производных **7**).

Строение новых диастереомерных производных цистеина было подтверждено с помощью спектров ЯМР. С помощью спектров HSQC и HMBC было выполнено полное отнесение сигналов. Относительная конфигурация стереоцентров была определена с помощью двумерных спектров NOESY (рис. 22). Для обоих диастереомеров наблюдается корреляция между протонами толильного фрагмента и метиленовыми протонами пролина. Следовательно, они находятся по одну сторону плоскости координации никеля, конфигурация α -стереоцентра для обоих диастереомеров – (*R*). Конфигурации β -стереоцентров должны быть различными. Действительно, для комплекса, полученного в условиях термодинамического

контроля, наблюдается корреляция между β -атомом водорода и орто-протонами фенильного фрагмента, что означает (R,S) -конфигурацию. В случае кинетически контролируемого продукта орто-протоны фенильного фрагмента дают корреляцию с метилом сложноэфирной группы, что соответствует к (R,R) -конфигурации. Конфигурация термодинамически контролируемого продукта так же была подтверждена PCA (рис. 23).

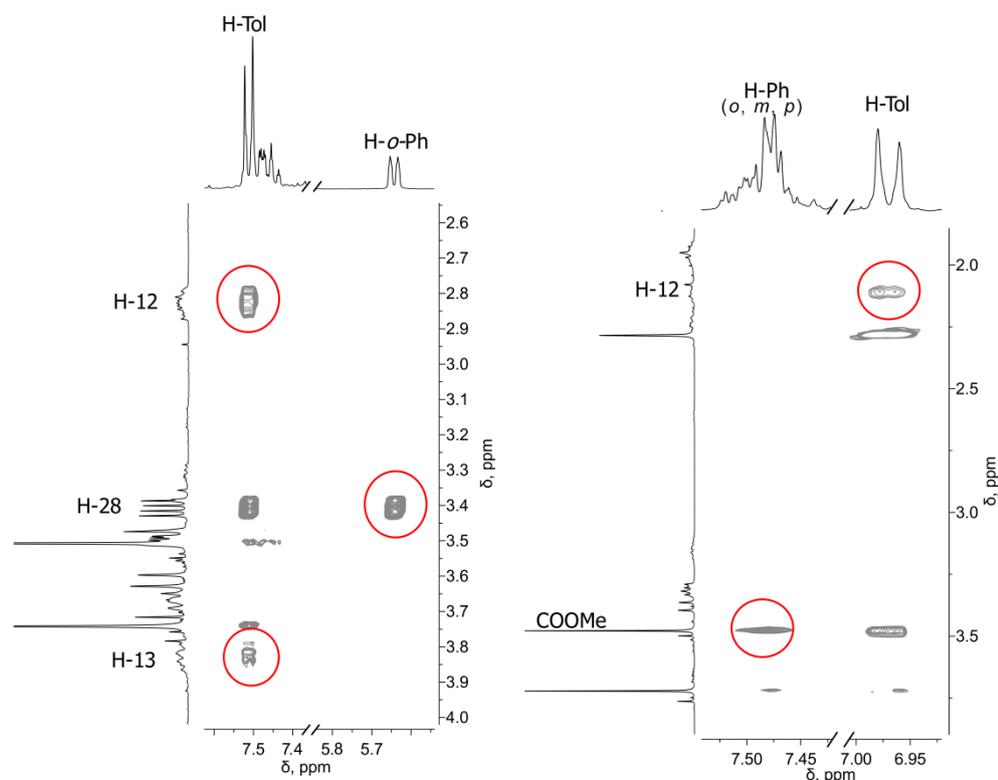
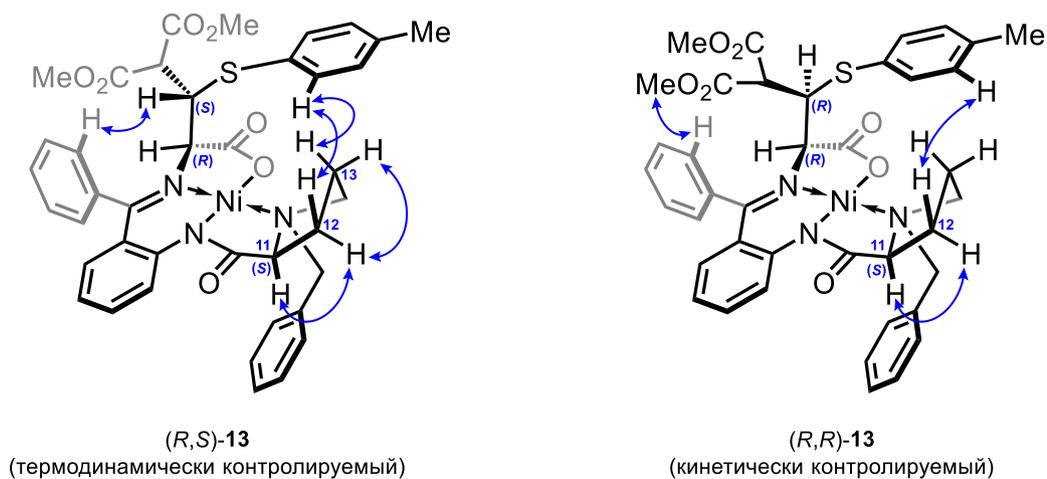


Рис. 22. Характеристичные корреляции в спектре NOESY диастереомерных комплексов **13** и соответствующие фрагменты спектров (R,S) -изомера (слева) и (R,R) -изомера (справа).

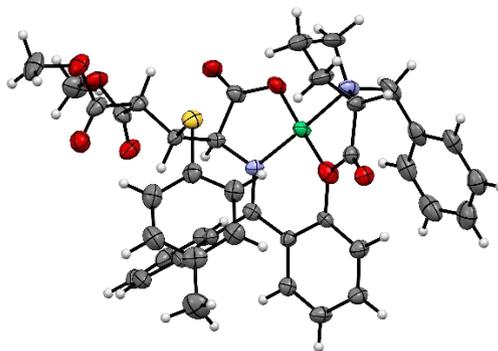


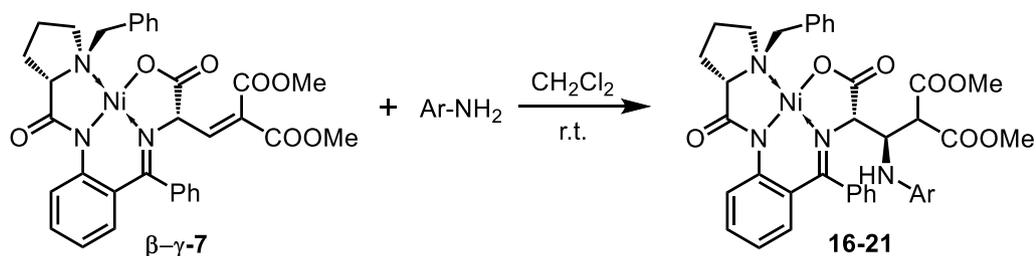
Рис. 23. PCA комплекса (R,S)-13.

Таким образом, разработанная многостадийная one-pot методика позволяет достигнуть высокой стереоселективности по удаленному β-стереоцентру. Во всех случаях цистеиновые производные были выделены с удовлетворительными выходами. Следует отметить, что нет необходимости разделять региоизомерные алкеновые комплексы, образующиеся после раскрытия циклопропанового фрагмента. В последующую реакцию с нуклеофилами их можно вводить в виде смеси. Это упрощает методику: многостадийную реакцию можно проводить в электрохимической ячейке, добавляя нуклеофилы (в данном случае тиолы) после завершения электролиза.

3.3.4. Присоединение N-нуклеофилов к продуктам раскрытия циклопропана

Как отмечалось выше, из нуклеофилов, обладающих основностью, недостаточной для депротонирования комплекса **7**, кроме тиолов нами были опробованы также анилины с различными заместителями в кольце. Дополнительно снизить основность анилинов можно, используя в качестве растворителя малополярный хлористый метилен. Действительно, присоединение анилинов к комплексу **7** в хлористом метиле приводит к образованию комплексов β-малонилзамещенных ариламиноаланинов (схема 67, таблица 11).

Схема 67:



Как видно из таблицы 11, время проведения реакции согласуется с донорностью / акцепторностью заместителей в анилине. Донорный пара-метоксианилин присоединяется

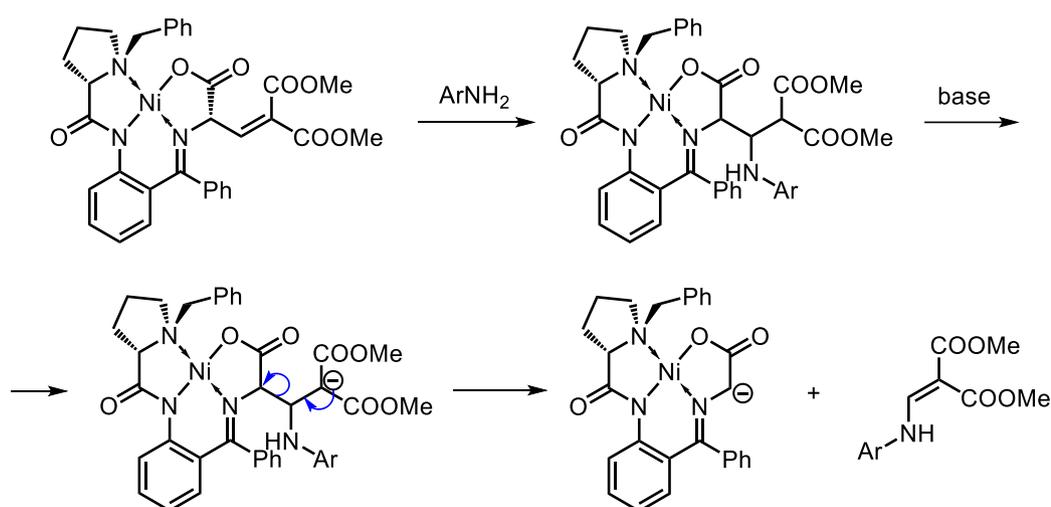
всего за три часа при комнатной температуре. Для акцепторного пара-трифторметиланилина необходимо значительно большее время (7 дней) и небольшое нагревание для ускорения реакции. Стереоселективность реакции значительно увеличивается при использовании объемного орто-*трет*-бутиланилина (до 14:1). Соотношение диастереомеров определяли по спектрам ^1H по хорошо разрешившимся сигналам α -аминокислотного алифатического фрагмента.

Таблица 11. Выходы и диастереоселективность реакции присоединения анилинов (ArNH_2) к комплексу **7** (0.52 M в CH_2Cl_2).

Арил	Условия	Суммарный выход, %	Соотношение диастереомеров	Продукт
Ph	rt, 14 дней	72	2.9 : 1	16
4-OCH ₃ C ₆ H ₄	rt, 3 часа	77	4 : 1	17
4-CF ₃ C ₆ H ₄	40°C, 7 дней	80	4.7 : 1	18
4- <i>трет</i> -BuC ₆ H ₄	rt, 40 часов	96	4.2 : 1	19
2-CH ₃ C ₆ H ₄	rt, 7 дней	69	9.7 : 1	20
2- <i>трет</i> -BuC ₆ H ₄	40°C, 17 дней	24	14 : 1	21
2,3,5-триCH ₃ C ₆ H ₂	40°C, 17 дней	0		

Попытки проведения реакции в протонных растворителях (метаноле или ацетонитриле с добавлением уксусной кислоты) приводили к образованию чистого глицинового комплекса с выходом 90%. Ускорить реакцию с акцепторным пара-трифторметиланилином, увеличив температуру с комнатной до 80°C и заменив растворитель на дихлорэтан также не удалось из-за значительного образования глицинового комплекса. Образование глицинового комплекса связано с тем, что образующийся после присоединения анилина продукт может депротонироваться имеющимся в реакционной смеси анилином, а анион **GlyNi_n** является более хорошей уходящей группой, чем ArNH^- в реакции E2-элиминирования (схема 68).

Схема 68:



В отличие от тиолов, стереохимия присоединения которых в присутствии оснований контролировалась термодинамически, стереохимический результат присоединения анилинов оказался чувствительным к тому, какой из региоизомеров комплекса **7** вводится в реакцию. При присоединении пара-аниидина к α - β -изомеру диастереомерные продукты были получены в соотношении 1.24:1. Использование чистого β - γ -изомера увеличивает стереоселективность до 4:1. Если же не разделять α - β и β - γ -изомеры, то диастереомерное соотношение оказывается промежуточным (2:1). Из этого можно сделать вывод, что анилины присоединяются в условиях кинетического контроля, установление равновесия с образованием наиболее термодинамически стабильного продукта не наблюдается.

Конфигурацию преимущественно образующегося диастереомера определяли на основании одномерных спектров NOESY комплекса **20** (рис. 24,25). При облучении протона, находящегося у α -атома углерода, наблюдаются интенсивные отклики NH-группы, а также орто-протонов фенильного и анилинового фрагментов, что свидетельствует об их геометрической близости. Кроме того, стоит обратить внимание на очень сильнополюное положение орто-протона анилинового фрагмента (6.03 м.д.), что связано с его сильным экранированием, скорее всего фенильным кольцом, а также на химический сдвиг NH-протона (4.67 м.д.), который находится на 1 м.д. в более слабополюной области, чем сигнал NH в орто-метиланилине (3.62 м.д.), что свидетельствует об образовании водородной связи. На основании этих фактов было установлено, что комплекс имеет (*S*; *S*, *R*)-конфигурацию.

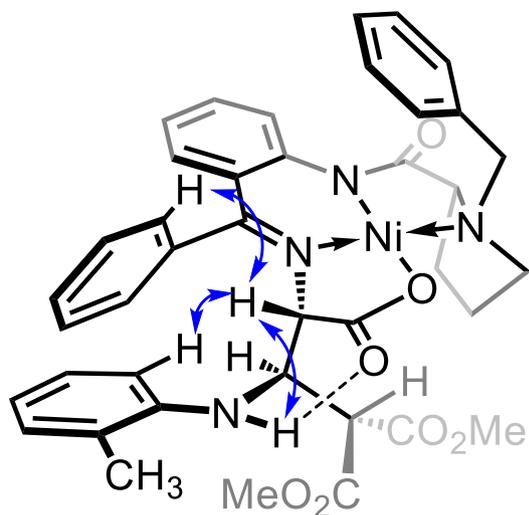


Рис. 24. Характеристичные корреляции в спектре NOESY комплекса **20**.

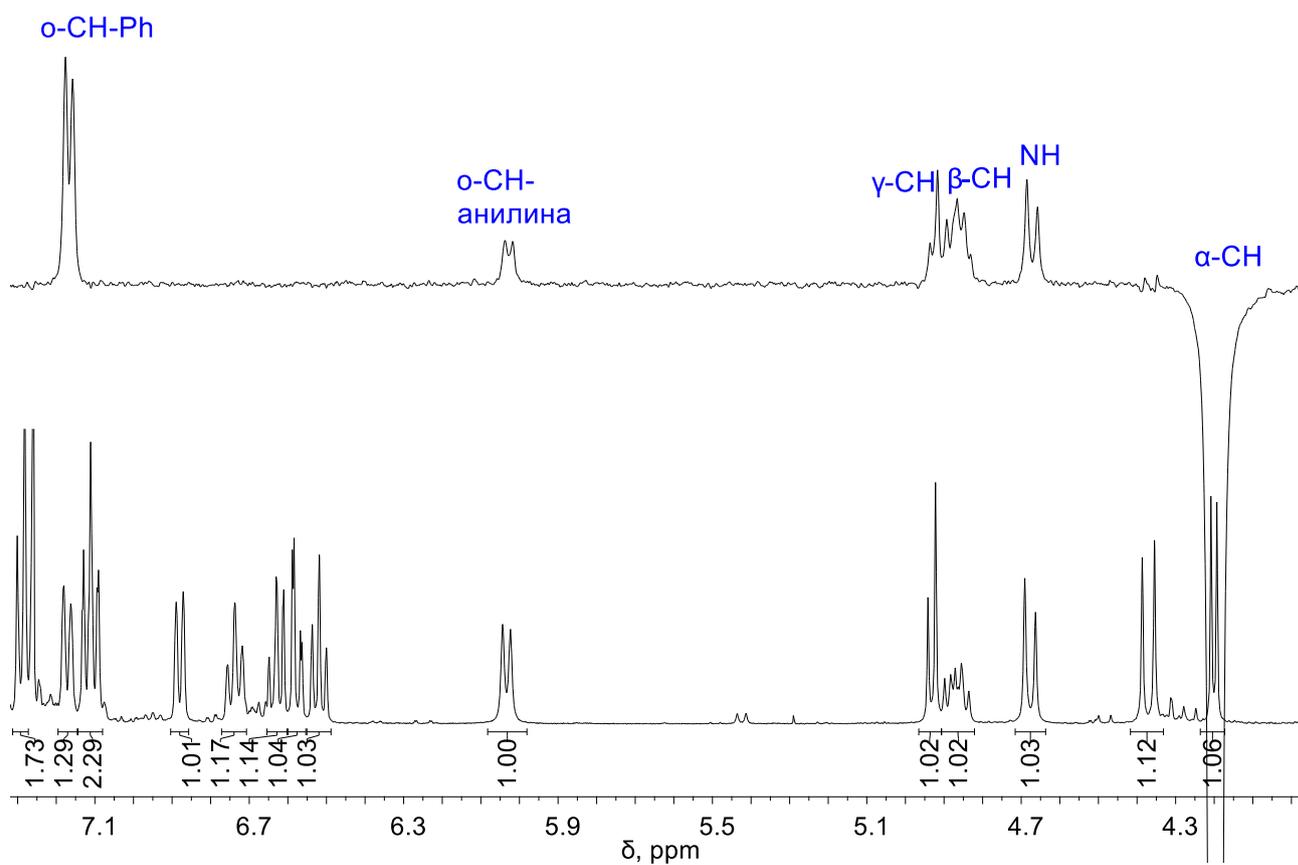


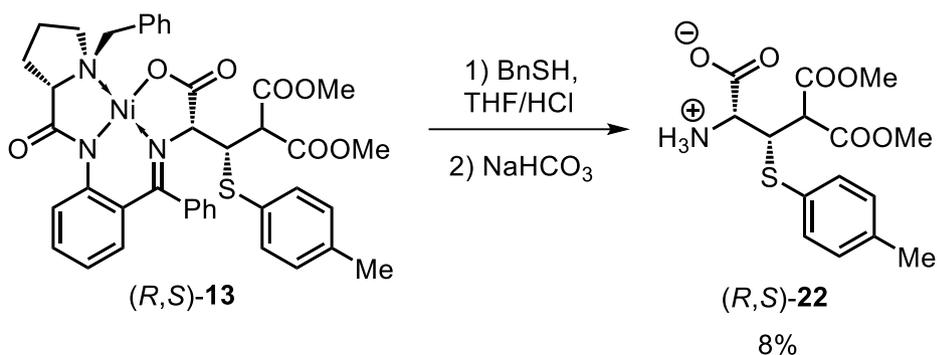
Рис. 25. Спектр NOESY 1D, полученный при облучении α -протона комплекса **20**, (верхний синий спектр) и спектр ЯМР ^1H комплекса **20** (нижний красный спектр).

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

3.4.1. Выделение β -малонилзамещенного арилцистеина

Хотя подобные комплексы никеля давно и успешно применяются для синтеза новых аминокислот, задача их выделения в каждом конкретном случае требует выбора подходящего метода и оптимизации условий. Выделение новых аминокислот, полученных в настоящей работе, оказалось непростой задачей. Практически все известные методики разрушения комплекса с целью выделения свободной аминокислоты основаны на кислотном гидролизе иминной связи комплекса. Однако, при попытках выделения β -малонилзамещенного арилцистеина (*R,S*)-**22** (схема 69) обратимость реакции Михаэля делает возможным отщепление тиола, а координация тиола с образующимися ионами никеля ускоряет эту реакцию и смещает равновесие, что окончательно приводит к деструкции аминокислоты уже на этом первом этапе (наблюдается почернение реакционной смеси). Для решения этой проблемы мы модифицировали методику, добавив в реакционную смесь эквивалент бензилтиола. Это действительно оказалось существенным – аминокислоту удалось выделить только с учётом этой модификации методики (схема 69). Далее, согласно большинству методик, лиганд обычно выделяют из смеси экстракцией при pH 8-9. Однако в нашем случае при повышении pH выше 7 наблюдалась деструкция аминокислоты (реакционная смесь приобретала малиновую окраску, а при попытке выделения в спектре ЯМР ^1H наблюдалась смесь как минимум трех продуктов деструкции). Однако, было замечено, что при pH~6 аминокислота выпадает из водно-хлороформенной смеси. Лиганд при этом остаётся в нейтральном виде в виде раствора в хлороформе. В результате получена новая аминокислота (*R,S*)-**22** в диастереомерно чистом виде с выходом 8%. Строение аминокислоты подтверждено методом ЯМР ^1H . К сожалению, достаточно быстрая деструкция полученной кислоты в DMSO- d_6 не позволила зарегистрировать для неё спектр ^{13}C приемлемого качества. Диастереомерная чистота полученной аминокислоты доказывает, что добавление бензилтиола для связывания ионов никеля полностью подавляет ретро-реакцию Михаэля.

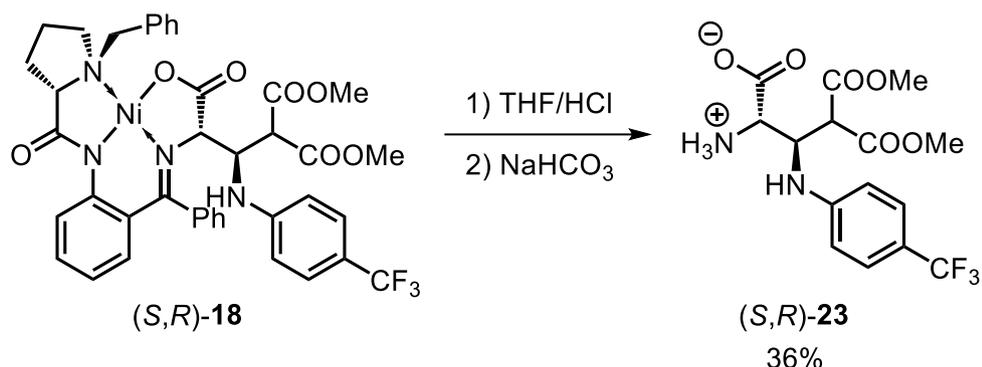
Схема 69:



3.4.2. Выделение β -малонилзамещенного ариламиноаланина

В отличие от выделения *S*-пара-толил- β -малонатцистеина (см. предыдущий раздел), при выделении аминокислоты с β -ариламиногруппой (схема 70) отсутствовала проблема катализа реакции ретро-Михаэля выделяющимися при гидролизе комплекса ионами никеля, поскольку прочность связей Ni-N меньше, чем Ni-S. Поэтому разрушение комплекса в кислой среде можно было проводить без дополнительных добавок. После подщелачивания водно-хлороформенного раствора до pH~6 была получена целевая аминокислота (*S,R*)-**23** с выходом 36%.

Схема 70:



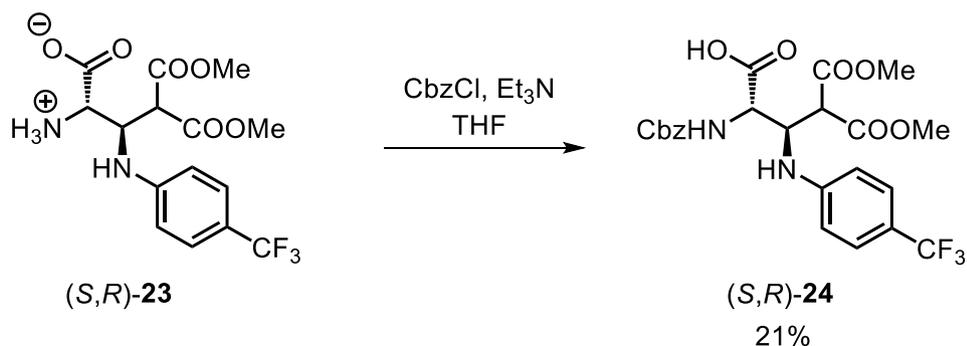
При недостаточном подщелачивании смеси гидрохлоридов аминокислоты и лиганда β -малонилзамещенный пара-трифторметилфениламиноаланин выпадает из водно-хлороформенной смеси вместе с 30%-ной примесью гидрохлорида лиганда (вероятно, вследствие специфических взаимодействий последнего с аминокислотой). В пересчёте на чистое вещество на этой стадии целевая аминокислота может быть получена с выходом 52%. Чересчур сильное повышение pH, позволяющее заведомо депротонировать лиганд для более полной его экстракции в органическую фазу, также вредно. Было экспериментально установлено, что повышение pH в водном растворе выше 7 приводит к деструкции целевой аминокислоты с образованием сложной смеси неидентифицируемых веществ. По-видимому,

деструкция начинается с депротонирования малонатного фрагмента, обладающего достаточно высокой кислотностью.

Было замечено, что добавление слабого основания (триэтиламина) в апротонной среде не приводит к столь быстрой деструкции аминокислоты, как в водном растворе. Это позволяет осуществить защиту аминогруппы с использованием алкоксикарбонильных групп. В таком, ацилированном по азоту виде, аминокислота может быть отделена от лиганда хроматографически, на силикагеле.

Для защиты аминогруппы выбрали бензилоксикарбонилхлорид (CbzCl), поскольку эта защитная группа в любой момент может быть удалена в условиях гидрогенолиза, т.е. без использования кислотно-основного катализа, деструктивного для получаемой аминокислоты. Реакцию проводили в абсолютном ТГФ с использованием триэтиламина в качестве основания. В результате, после хроматографической очистки, Cbz-защищенная аминокислота (*S,R*)-**24** была получена с выходом 21% (схема 71). Следует отметить, что основной побочной реакцией было ацилирование анилинового атома азота, превращающее анилиновый фрагмент в хорошую уходящую группу и способствующее его элиминированию. Поэтому для осуществления защиты необходимо использовать минимально возможное количество CbzCl.

Схема 71:



Таким образом, нами была показана принципиальная возможность выделения обоих типов функционализированных аминокислот, получаемых из циклопропановых производных в восстановительных условиях. В ходе оптимизации методик их выделения были обнаружены основные сложности (свои для каждого типа аминокислот) и предложены методы их преодоления. Важно отметить, что в случае обоих типов аминокислот попытки выделения по «стандартным» методикам, без учёта обнаруженных индивидуальных особенностей синтезированных нами аминокислот, приводили только к сложным смесям продуктов их деструкции.

4. Экспериментальная часть

4.1. Приборы и методы

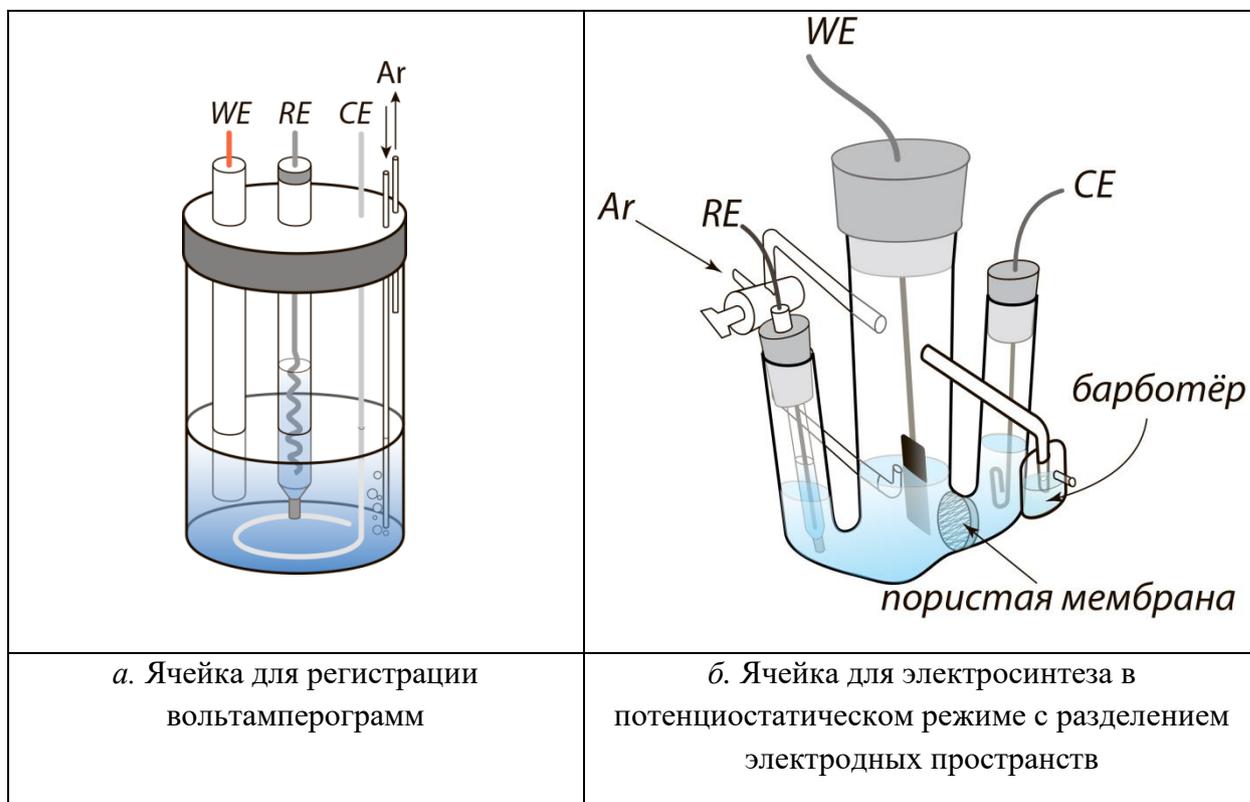


Рис. 22. Типы электрохимических ячеек, использовавшихся в работе. WE – рабочий электрод, CE – вспомогательный электрод, RE – электрод сравнения.

Для регистрации вольтамперограмм использовали потенциостат-гальваностат BioLogic BP-300. Измерения проводились в ячейке, рассчитанной на 1.5 мл исследуемого раствора (рис. 22). В качестве рабочего электрода использовался платиновый дисковый электрод (площадь 0.020 cm^2), в качестве вспомогательного электрода – платиновая проволока, а в качестве электрода сравнения – неводный электрод сравнения 0.01 M AgNO_3 (MeCN) / Ag, отделённый от исследуемого раствора кусочком молекулярного сита, пропитанного раствором Bu_4NBF_4 в ацетонитриле. В начале каждого эксперимента проводилось измерение некомпенсированного сопротивления системы методом спектроскопии электрохимического импеданса, после чего полученное значение сопротивления использовалось для аппаратной IR-компенсации во всех последующих измерениях. В конце каждого эксперимента в исследуемый раствор добавляли ферроцен (Fc) в качестве внутреннего стандарта. Полученные во всех экспериментах значения потенциалов приводились к шкале водного хлорсеребряного электрода, считая формальный потенциал редокс-пары $\text{Fc}^{+/0}$ в ацетонитриле равным 0.475 V относительно $\text{AgCl}, \text{KCl}_{(\text{нас.})} / \text{Ag}$.

Препаративный электролиз проводили в электрохимической ячейке с разделённым электродным пространством (рис. 22). В качестве рабочего электрода использовалась

стеклоуглеродная пластина площадью 3.5 см², в качестве вспомогательного электрода – железная или магниевая проволока. Перед электролизом адсорбированные на стеклоуглеродном электроде вещества механически удаляли ватой, смоченной ацетоном, после чего промывали электрод этанолом и сушили. В качестве источника тока в препаративных экспериментах использовали потенциостат-гальваностат AutoLab PGSTAT100N.

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали с помощью спектрометра AB Sciex TripleTOF 5600 + с ионизацией электрораспылением (DuoSpray ESI).

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Agilent 400-MR для 0.5 – 3% растворов соединений в CDCl₃. Химические сдвиги измерены относительно сигнала остаточного недеийтерированного растворителя.

Кристаллографические данные получены на дифрактометре Bruker AXS SMART 1000 с использованием CCD-детектора $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, графитового монохроматора, ω -сканирования, $2\theta_{\text{max}} = 52^\circ$ $T = 100$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов для F2 с анизотропными параметрами для всех неводородных атомов. Все расчеты проводились с использованием программного пакета SHELXTL PLUS [135–138].

Молярное оптическое вращение измеряли на поляриметре Krüss P8000.

Квантово-химические расчёты проводились методом теории функционала (DFT) в программе «ORCA» [139]. Для расчётов применялся композитный метод PBEh-3c, в котором применяется гибридный вариант функционала PBE (доля нелокального обмена Фока составляет 42%) и валентно расщеплённые двухэкспоненциальные базисные наборы def2-mSVP. В методе введена дисперсионная поправка и коррекция ошибки суперпозиции базисного набора. Оптимизация геометрии проводилась до нормы градиента 10^{-5} атомных единиц. Анализ нековалентных взаимодействий проводился в программном пакете Multiwfn [140], в качестве входных данных использовались молекулярные орбитали, рассчитанные методом теории функционала плотности Кона-Шэма.

Для колоночной хроматографии использовался силикагель фирмы Merck (40-60 мкм). Если в результате реакции образовывалось несколько диастереомеров, они перечислены в порядке элюирования. Элюент в ходе хроматографии не меняли.

4.2. Растворители и реагенты

Ацетонитрил (Aldrich, HPLC grade) перегоняли в атмосфере аргона над P_2O_5 , собирая фракцию с т. кип. 81-82°C.

Диметилформамид (Aldrich, HPLC grade) сушили над гидридом кальция в течение 6 часов при 40°C, затем перегоняли в вакууме над P_2O_5 , собирая фракцию т. кип. 49°C/20 мбар.

Толуол и *тетрагидрофуран* марки «ч» кипятили в атмосфере аргона над перетёртой смесью натрия с бензофеноном до появления устойчивой темно-фиолетовой окраски кетильного анион-радикала, после чего перегоняли в атмосфере аргона, собирая фракцию с т.кип. 110°C и 66°C, соответственно.

Гексан марки «хч» перегоняли над безводным хлоридом кальция, собирая фракцию с т.кип. 68-69°C.

Ацетон марки «хч» перегоняли над безводным хлоридом кальция, собирая фракцию с т. кип. 56°C.

Изопропанол марки «хч» перегоняли, собирая фракцию с т. кип. 80-82°C.

Хлороформ марки «хч» перегоняли над P_2O_5 , собирая фракцию с т.кип. 60-62°C.

Этилацетат марки «хч» перегоняли над безводным хлоридом кальция, собирая фракцию с т.кип. 76-78°C.

Метанол, *этанол*, *хлористый метилен*, марки «осч» использовали без дополнительной очистки.

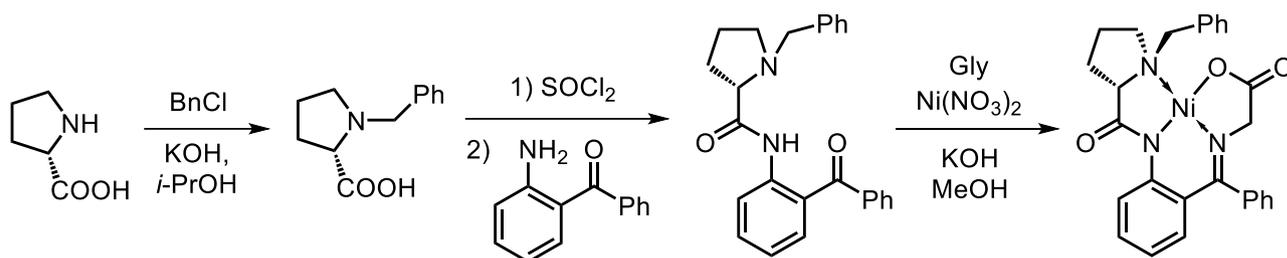
Тетрафторборат тетра-н-бутиламмония (Aldrich) перекристаллизовывали из дистиллированной воды, после чего сушили в вакууме ($5 \cdot 10^{-2}$ мм.рт.ст.) при нагревании до 100°C в течение 4 ч.

Инертный газ (аргон высокой чистоты) подводили из газового баллона и использовали без дополнительной очистки.

Перед всеми электрохимическими опытами исходные комплексы переупаривались в толуоле и сушились в вакууме (0.05 мм Hg) для удаления следов электроактивных растворителей ($CHCl_3$, ацетон, ...).

Комплексы $(\text{GlyNi})\text{Cl}$ и $(\text{GlyNi})_{\text{Napht}}$ любезно предоставлены профессором В.А. Солошонком. Остальные реагенты коммерчески доступны, использовались без дополнительной очистки.

4.3. Синтез комплекса $(\text{GlyNi})_{\text{n}}$



4.3.1. Синтез (S)-N-бензилпролина

В двугорлую колбу объёмом 250 мл, снабжённую магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и капельной воронкой, помещали (S)-пролин (10.0 г, 87 ммоль), KOH (14.7 г, 262.5 ммоль) и *изо*-пропанол (60 мл). Реакционную смесь нагревали при 40°C до полного растворения щелочи. Как только раствор становился прозрачным, его охлаждали до комнатной температуры, и по каплям при интенсивном перемешивании в течение 1 часа добавляли бензилхлорид (11 мл, 96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 40°C, оставляли на ночь. Далее реакционную смесь нейтрализовали концентрированной соляной кислотой (около 9 мл) до pH 5-6 (сидели по индикаторной бумаге). Затем в реакционную смесь при перемешивании добавляли хлороформ (23 мл). Осадок отфильтровывали, промывали хлороформом (15 мл). Фильтрат объединяли, растворитель удаляли при пониженном давлении. К полученному маслу добавляли ацетон (100 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, дополнительно промывали ацетоном (15 мл), высушивали в вакууме. В результате получен (S)-N-бензилпролин (15.0 г, 85%).

ЯМР ¹H (DMSO-d₆ δ, м.д.): 7.46-7.41 (м, 2H), 7.40-7.30 (м, 3H), 4.24 (д, ²J = 12.9 Гц, 1H), 3.99 (д, ²J = 12.9 Гц, 1H), 3.72 (дд, ³J = 8.9, 6.6 Гц, 1H), 3.24-3.17 (м, 1H), 2.91-2.81 (м, 1H), 2.28-2.15 (м, 1H), 1.96-1.81 (м, 2H), 1.81-1.68 (м, 1H). [141]

4.3.2. Синтез (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]-бензофенона

В круглодонную колбу объёмом 50 мл помещали бензилпролин (2.395 г, 11.67 ммоль), хлористый метилен (12.3 мл). Колбу закрывали септой, суспензию охлаждали до -40°C. По каплям добавляли тионилхлорид (1.06 мл, 14.59 ммоль). Через пару минут раствор становился прозрачным, всё полностью растворялось. Реакционную смесь вновь охлаждали до -40°C, затем медленно добавляли раствор *орто*-аминобензофенона (1.535 г, 7.78 ммоль) в хлористом метиле (6.15 мл), следя, чтобы температура не поднималась выше

–30°C. Затем реакционную смесь отогрели до комнатной температуры, оставляли на ночь. На следующий день к реакционной смеси, охлажденной до 0°C, аккуратно добавляли раствор карбоната натрия (2.456 г, 23.17 ммоль) в воде (10 мл). При этом бурно выделялся газ. Реакционную смесь переносили в делительную воронку. Нижний органический слой отделяли. Из водного слоя органические вещества экстрагировали хлористым метиленом (2x15 мл). Органические фракции объединяли, высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток высушивали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. В результате получен (*S*)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]-бензофенона (2.7453 г, 91%).

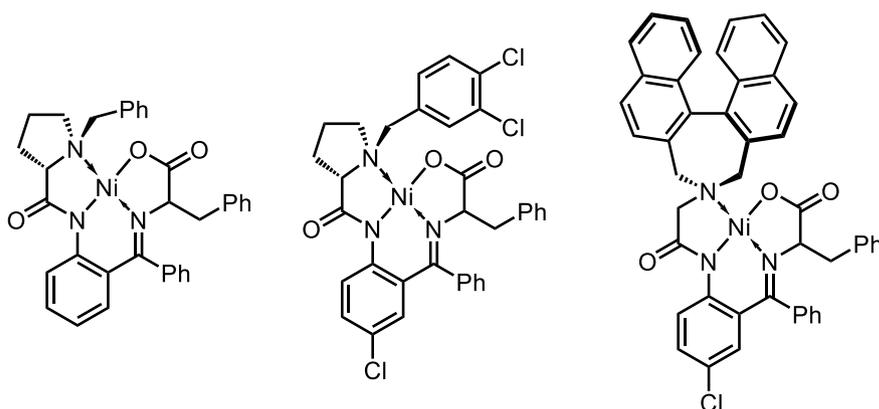
ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 11.54 (с, 1H), 8.57 (дд, ³J = 8.4, ⁴J = 0.8 Гц, 1H), 7.81-7.76 (м, 2H), 7.64-7.58 (м, 1H), 7.57-7.46 (м, 4H), 7.41-7.34 (м, 2H), 7.17-7.11 (м, 3H), 7.09 (тд, ³J = 7.8, ⁴J = 1.1 Гц, 1H), 3.92 (д, ²J = 12.9 Гц, 1H), 3.59 (д, ²J = 12.9 Гц, 1H), 3.32 (дд, ³J = 10.1, 4.8 Гц, 1H), 3.26-3.18 (м, 1H), 2.46-2.36 (м, 1H), 2.33-2.19 (м, 1H), 2.02-1.91 (м, 1H), 1.90-1.73 (м, 2H). [44]

4.3.3. Синтез (*GlyNi*)_n

Синтез проводили в атмосфере аргона с использованием стандартной техники Шленка. В двугорлую колбу объемом 100 мл, снабжённую магнитной мешалкой, обратным холодильником с отводом под вакуум и септой, помещали (*S*)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]-бензофенон (3 г, 7.8 ммоль), нитрат никеля гексагидрат (4.54 г, 15.6 ммоль), глицин (2.93 г, 39 ммоль). Реакционную смесь дегазировали. С помощью шприца добавляли 27 мл метанола. Все твёрдые вещества растворялись, раствор приобретал зелёную окраску. Реакционную смесь нагревали до 45°C. С помощью шприца к горячему раствору добавляли раствор гидроксида калия в метаноле (12 мл 4.5 М). Зелёная окраска мгновенно изменялась на коричневую. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение одного часа. Раствор постепенно темнел, приобретал красный оттенок. Затем добавляли уксусную кислоту (3.125 мл, 54.7 ммоль) и воду (50 мл). Органические вещества экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Органические фракции объединяли, высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из толуола. В результате получали (*GlyNi*)_n (3.38 г, 87%).

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.29 (дд, ³J = 8.7, ⁴J = 0.9 Гц, 1H), 8.07 (дд, ³J = 8.3, ⁴J = 1.2 Гц, 1H), 7.56-7.48 (м, 3H), 7.46-7.40 (м, 2H), 7.34-7.28 (м, 1H), 7.24-7.20 (м, 1H), 7.12-7.08 (м, 1H), 7.01-6.95 (м, 1H), 6.80 (дд, ³J = 8.2, ⁴J = 1.7 Гц, 1H), 6.70 (ддд, ³J = 8.2, 6.9, ⁴J = 1.2 Гц, 1H), 4.49 (д, ²J = 12.7 Гц, 1H), 3.78 (д, ²J = 20.2 Гц, 1H), 3.73-3.64 (м, 3H), 3.50-3.45 (м, 1H), 3.42-3.29 (м, 1H), 2.62-2.53 (м, 1H), 2.48-2.38 (м, 1H), 2.19-2.03 (м, 2H). [44]

4.4. Синтез фенилаланиновых комплексов



Раствор NaBr в ДМФА (0.3 М, 10 мл) помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В область рабочего электрода добавляли комплекс **GlyNi** (0.1–0.3 ммоль, 1.0 экв.) и азобензол (0.7 экв.). Раствор тщательно деаэрировали в токе аргона. Потенциостатический электролиз ($E = -1.35$ В vs. Ag/AgCl, KCl_(нас.)) проводили до пропускания заряда, соответствующего 1.1 F/моль комплекса. Затем к реакционной смеси добавляли раствор бензилхлорида (0.15–0.45 ммоль, 1.5 экв.) в ДМФА (1 мл). Несколько минут спустя, после того как раствор окрашивался в красный цвет, реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции объединяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон = 10:1 (для **(PheNi)_H**, **(PheNi)_{Cl}**), гексан/этилацетат = 1:2 (для **(PheNi)_{Naph}**). После удаления растворителя и высушивания в вакууме целевые комплексы получали в виде смеси (*S*)- и (*R*)-диастереомеров.

(PheNi)_H: Выход: 145 мг, 82%; (*S*)/(*R*)=6.34:1.

(S)-(PheNi)_H: ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.24 (д, ³J = 8.6 Гц, 1H), 8.01–7.98 (м, 2H), 7.57–7.48 (м, 2H), 7.45–7.37 (м, 5H), 7.32–7.27 (м, 2H), 7.21–7.12 (м, 4H), 6.85–6.82 (м, 1H), 6.68–6.65 (м, 2H), 4.29 (д, ²J = 12.7 Гц, 1H), 4.28 (дд, ³J = 5.6, 4.6 Гц, 1H), 3.46 (д, ²J = 12.7 Гц, 1H), 3.30 (м, 1H), 3.10 (дд, ²J = 13.8, ³J = 4.6 Гц, 1H), 3.13–3.02 (м, 1H), 2.84 (дд, ²J = 13.8, ³J = 5.6 Гц, 1H), 2.37–2.26 (м, 3H), 1.98–1.89 (м, 1H), 1.70–1.63 (м, 1H). [104]

(R)-(PheNi)_H: ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.)⁵: 8.49 (дд, ³J = 8.7, ⁴J = 0.9 Гц, 1H), 7.57–7.36 (м, 13H), 7.30 (ддд, ³J = 9.4, 5.4, ⁴J = 2.1 Гц, 1H), 7.29–7.26 (м, 1H), 7.05–7.01 (м, 1H), 6.81 (дд,

⁵ Здесь и далее в тех случаях, когда не проводилось разделение диастереомеров, сигналы минорного диастереомера были идентифицированы либо на основании их химического сдвига, мультиплетности, интегральной интенсивности, либо, в тех случаях, когда они накладывались на сигналы основного диастереомера, на основании суммарной интегральной интенсивности (принимая во внимание уже отнесенные отдельно стоящие сигналы).

$^3J = 8.3$, $^4J = 1.8$ Гц, 1H), 6.76 (ддд, $^3J = 8.2$, 6.8, $^4J = 1.2$ Гц, 1H), 4.25 (дд, $^3J = 6.0$, 4.0 Гц, 1H), 3.87–3.81 (м, 1H), 3.77 (д, $^2J = 13.8$ Гц, 1H), 3.48 (д, $^2J = 13.8$ Гц, 1H), 3.40 (дд, $^3J = 9.4$, 3.7 Гц, 1H), 2.99 (дд, $^2J = 13.7$, $^3J = 4.0$ Гц, 1H), 2.89 (дд, $^2J = 13.7$, $^3J = 6.0$ Гц, 1H), 2.53–2.45 (м, 1H), 2.35–2.22 (м, 2H), 1.56–1.45 (м, 2H).

(PheNi)_{Cl}: Выход: 40.7 мг, 60 %; (S)/(R)=12.5:1.

(S)-(PheNi)_{Cl}: ЯМР 1H (CDC1₃ δ, м.д.): 8.89 (д, $^4J=2.0$ Гц, 1H), 8.18 (д, $^3J=9.3$ Гц, 1H), 7.65 (дд, $^3J=8.2$, $^4J=2.0$ Гц, 1H), 7.60–7.51 (м, 2H), 7.45–7.42 (м, 1H), 7.41–7.37 (м, 3H), 7.33–7.29 (м, 2H), 7.18–7.14 (м, 2H), 7.10 (дд, $^3J=9.3$, $^4J=2.6$ Гц, 1H), 6.76 (д, $^3J=7.1$ Гц, 1H), 6.60 (д, $^4J=2.6$ Гц, 1H), 4.27 (м, 1H), 4.17 (д, $^2J=12.5$ Гц, 1H), 3.21–3.10 (м, 3H), 3.08 (д, $^2J=12.5$ Гц, 1H), 2.81 (дд, $^2J=13.8$, $^3J=5.5$ Гц, 1H), 2.42–2.24 (м, 3H), 1.95–1.87 (м, 1H), 1.77–1.70 (м, 1H). [122]

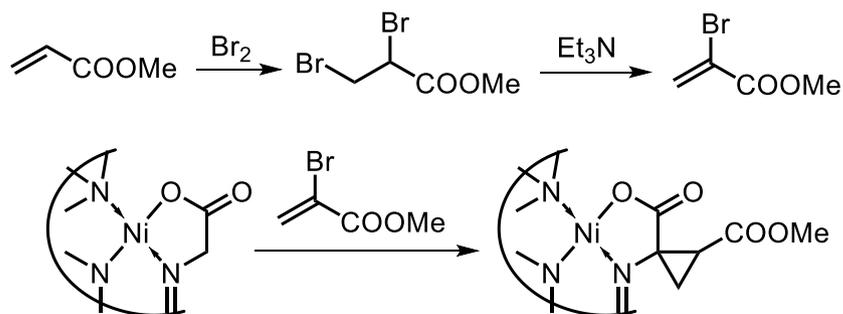
(R)-(PheNi)_{Cl}: ЯМР 1H (CDC1₃ δ, м.д.): 8.50 (д, $^3J=9.3$ Гц, 1H), 7.71 (дд, $^3J=5.8$, $^4J=3.3$ Гц, 1H), 7.60–7.51 (м, 5H), 7.48 (д, $^3J=8.2$ Гц, 1H), 7.49–7.38 (м, 3H), 7.25–7.19 (м, 3H), 7.08–7.04 (м, 1H), 6.77 (д, $J=2.6$ Гц), 4.29 (дд, $^3J=11.4$, 4.1 Гц, 1H), 4.23 (дд, $^3J=6.1$, 3.8 Гц, 1H), 3.85–3.78 (м, 1H), 3.73 (д, $^2J=14.0$ Гц, 1H), 3.41 (д, $^2J=14.0$ Гц, 1H), 3.27 (дд, $^3J=9.7$, 3.9 Гц, 1H), 3.00 (дд, $^2J=13.8$, $^3J=3.8$ Гц, 1H), 2.88 (дд, $^2J=13.8$, $^3J=6.1$ Гц, 1H), 2.54–2.23 (м, 3H), 2.06–1.97 (м, 1H).

(PheNi)_{Naph}: Выход: 29 мг, 80 %; (S)/(R)=3.2:1.

(S)-(PheNi)_{Naph}: ЯМР 1H (CDC1₃ δ, м.д.): 8.58 (д, $^3J=8.3$ Гц, 1H), 8.35 (д, $^3J=9.1$ Гц, 1H), 8.08 (д, $^3J=8.2$ Гц, 1H), 7.97–7.90 (м, 3H), 7.83–7.78 (м, 1H (Ar)), 7.74–7.67 (м, 2H), 7.65–7.59 (м, 1H), 7.59–7.53 (м, 3H), 7.51–7.40 (м, 5H), 7.35–7.26 (м, 3H), 7.25–7.14 (м, 2H), 7.12–7.07 (м, 1H), 6.73 (д, $^4J=2.5$ Гц, 1H), 4.56 (д, $^2J=12.2$ Гц, 1H), 4.23 (дд, $^3J=5.2$, 3.1 Гц, 1H), 3.69 (д, $^2J=15.3$ Гц, 1H), 3.18 (д, $^2J=14.0$ Гц, 1H), 3.01 (дд, $^2J=13.5$, $^3J=3.1$ Гц, 1H), 2.76 (д, $^2J=14.0$ Гц, 1H), 2.63 (д, $^2J=15.3$ Гц, 1H), 2.60 (дд, $^2J=13.5$, $^3J=5.2$ Гц, 1H), 2.48 (д, $^2J=12.2$ Гц, 1H). [100]

(R)-(PheNi)_{Naph}: ЯМР 1H (CDC1₃ δ, м.д.): 8.62 (д, $^3J=9.2$ Гц, 1H), 7.99 (д, $^3J=8.3$ Гц, 1H), 7.95–7.88 (м, 3H), 7.81 (д, $^3J=8.5$ Гц, 1H), 7.72–7.66 (м, 3H), 7.65–7.40 (м, 8H), 7.36–7.27 (м, 2H), 7.25–7.07 (м, 5H), 6.71 (д, $^4J=2.6$ Гц, 1H), 4.25–4.19 (м, 2H), 3.82 (д, $^2J=13.4$ Гц, 1H), 3.39 (д, $^2J=12.2$ Гц, 1H), 3.22 (дд, $^2J=15.8$, $^3J=1.5$ Гц, 1H), 3.15 (дд, $^2J=13.6$, $^3J=3.3$ Гц, 1H), 2.87 (д, $^2J=15.8$ Гц, 1H), 2.67 (дд, $^2J=13.6$, $^3J=5.3$ Гц), 2.26 (д, $^2J=12.3$ Гц, 1H).

4.5. Синтез циклопропановых комплексов (1)_H и (1)_{Cl}



4.5.1. Синтез α -бромметилакрилата

Синтез проводили по методике [142]. В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали метилакрилат (45 мл, 0.5 моль) и хлороформ (200 мл). При интенсивном перемешивании к раствору по каплям добавляли бром (25 мл, 0.5 моль), наблюдалось сильное разогревание реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких часов, оставили на ночь при комнатной температуре. Хлороформ с остатками брома удаляли при пониженном давлении. Остаток помещали в колбу объемом 1 л, добавляли диэтиловый эфир (300 мл), пентан (300 мл) и триэтиламин (70 мл, 0.5 моль). Выпадал белый осадок, раствор самопроизвольно нагревался до слабого кипения. На следующий день осадок отфильтровывали, промывали пентаном. Фильтрат промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли при атмосферном давлении. Полученное вещество перегоняли в вакууме ($t_{\text{кип}} = 61^\circ\text{C} / 32 \text{ мм рт. ст.}$). В результате получено 61.64 г (0.37 моль) бесцветной жидкости (75% от теории).

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 3.83 (с, 3H), 6.26 (д, $^2J = 1.7 \text{ Гц}$, 1H), 6.95 (д, $^2J = 1.7 \text{ Гц}$, 1H).

4.5.2. Общая методика циклопропанирования

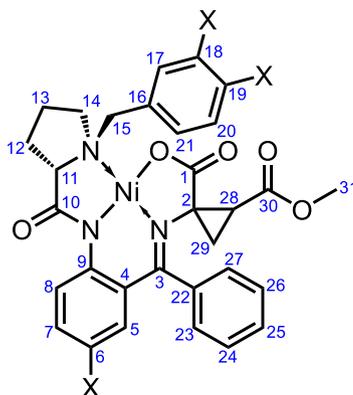
Синтез проводили в атмосфере аргона с использованием стандартной техники Шленка. К дегазированной суспензии комплекса **GlyNi** (2.0 ммоль) в спирте (8 мл метанола или этанол) добавляли 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.35 мл, 2.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли свежеперегнаный α -бромметилакрилат (0.04 мл, 2.4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. После этого реакционную смесь нейтрализовали 2% уксусной кислотой (7.5 мл). Органические вещества экстрагировали хлороформом (3x20 мл), промывали водой и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон 15:1). После упаривания растворителя и высушивания при пониженном давлении целевые комплексы были получены в следующих соотношениях:

В метаноле: 653 мг (64%) (*S,цис*)-(1)_H, 165 мг (14%) (*R,цис*)-(1)_H.

640 мг (66%) (*S,цис*)-(1)_{Cl}, 117 мг (10%) (*R,цис*)-(1)_{Cl}.

В этаноле: 405 мг (35%) (*S,цис*)-(1)_H, 392 мг (34%) (*S,транс*)-(1)_H, 106 мг (9%) (*R,цис*)-(1)_H.

Кристаллы комплекса (*R,цис*)-(1)_H получены путем медленного упаривания хлороформа.



(*R,цис*)-(1)_H. HRMS (ESI): m/z 582.1538 ($M+H^+$, 582.1534 вычислено для $C_{31}H_{30}N_3NiO_5$), 604.1345 ($M+Na^+$, 604.1353 вычислено для $C_{31}H_{29}N_3NiO_5Na$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.64 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 8.07–8.04 (м, 2H (H-17,21)), 7.61–7.56 (м, 2H (H-18,20)), 7.54–7.49 (м, 2H (H-19,25)), 7.49–7.43 (м, 2H (H-24,26)), 7.33–7.22 (м, 3H (H-7,23,27)), 7.01 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-5)), 6.75 (ддд, $^3J = 8.3$ Гц, $^3J = 7.0$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 4.35 (д, $^2J = 13.1$ Гц, 1H (H-15)), 4.32–4.25 (м, 1H (H-14)), 3.82 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^3J = 2.6$ Гц, 1H (H-11)), 3.68 (с, 3H (H-31)), 3.12 (д, $^2J = 13.1$ Гц, 1H (H-15)), 2.99–2.91 (м, 1H (H-14)), 2.59 (дд, $^3J = 9.0$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H (H-28)), 2.24–2.15 (м, 1H (H-13)), 2.14–1.86 (м, 3H (H-12,12,13)), 1.69 (дд, $^3J = 9.0$ Гц, $^2J = 7.1$ Гц, 1H (H-29)), 0.78–0.73 (м, 1H (H-29)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.65 (C-10), 174.31 (C-1), 172.28 (C-3), 168.62 (C-30), 143.93 (C-9), 135.69 (C-22), 134.70 (C-5), 133.51 (C-16), 133.34 (C-7), 131.35 (C-17,21), 130.76 (C-23), 130.14 (C-19), 129.37 (C-18,20), 129.22 (C-27), 129.15 (C-25), 128.40 (C-24), 128.25 (C-26), 126.51 (C-4), 122.51 (C-8), 120.69 (C-6), 68.15 (C-11), 59.40 (C-2), 59.33 (C-15), 58.28 (C-14), 52.45 (C-31), 34.12 (C-28), 28.97 (C-13), 22.59 (C-12), 22.39 (C-29).

(*S,цис*)-(1)_H. HRMS (ESI): m/z 582.1533 ($M+H^+$, 582.1534 вычислено для $C_{31}H_{30}N_3NiO_5$), 604.1353 ($M+Na^+$, 604.1353 вычислено для $C_{31}H_{29}N_3NiO_5Na$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.14 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 1H (H-8)), 8.05 (д, $^3J = 7.3$ Гц, 2H (H-17,21)), 7.53–7.47 (м, 1H (H-25)), 7.46–7.40 (м, 2H (H-24,26)), 7.28–7.20 (м, 3H (H-18,20,23)), 7.18–7.13

(м, 1H (H-27)), 7.10–7.04 (м, 2H (H-7,19)), 6.79 (дд, $^3J = 8.2$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц, 1H (H-5)), 6.70–6.64 (м, 1H (H-6)), 4.24 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 4.09–3.93 (м, 1H (H-13)), 3.73 (с, 3H (H-31)), 3.42–3.32 (м, 3H (H-11,14,15)), 2.77–2.68 (м, 1H (H-12)), 2.67–2.59 (м, 1H (H-12)), 2.56 (дд, 2.05 – 1.96 $^3J = 8.8$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H (H-28)), 2.05–1.96 (м, 1H (H-14)), 1.64 (дд, $^2J = 7.3$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H (H-29)), 0.73 (дд, $^2J = 7.3$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H (H-29)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 179.72 (C-10), 174.14 (C-1), 171.29 (C-3), 168.56 (C-30), 143.30 (C-9), 135.16 (C-22), 134.18 (C-5), 133.40 (C-16), 132.85 (C-7), 131.27 (C-17,21), 130.59 (C-27), 130.26 (C-25), 129.31 (C-23), 128.99 (C-18,20), 128.79 (C-19), 128.30 (C-24,26), 126.93 (C-4), 122.71 (C-8), 120.60 (C-6), 71.20 (C-11), 62.90 (C-15), 59.07 (C-2), 57.09 (C-14), 52.82 (C-31), 34.77 (C-28), 31.05 (C-12), 23.80 (C-13), 22.06 (C-29).

(*S,trans*)-(1)H. HRMS (ESI): m/z 582.1533 ($\text{M}+\text{H}^+$, 582.1534 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{NiO}_5$), 604.1353 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 604.1353 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NiO}_5\text{Na}$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.13 (м, 2H (H-17,21)), 8.00 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H (H-8)), 7.53–7.46 (м, 2H (H-25,26)), 7.41–7.37 (м, 1H (H-24)), 7.31–7.27 (м, 2H (H-18,20)), 7.27–7.24 (м, 1H (H-27)), 7.12–7.08 (м, 1H (H-19)), 7.07–7.04 (м, 1H (H-7)), 6.78 (д, $^3J = 7.6$ Гц, 1H (H-23)), 6.61–6.59 (м, 2H (H-5, H-6)), 4.30 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 4.01–3.89 (м, 1H (H-12)), 3.75 (с, 3H (H-31)), 3.48–3.43 (м, 2H (H-11,14)), 3.40 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 2.84–2.77 (м, 1H (H-13)), 2.58–2.47 (м, 1H (H-13)), 2.21–2.14 (м, 2H (H-12,29)), 2.06–1.98 (м, 1H (H-14)), 1.82 (дд, $^2J = 9.6$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, 1H (H-28)), 0.32 (дд, $^2J = 9.6$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, 1H (H-28)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.29 (C-10), 172.78 (C-1), 168.09 (C-30), 167.93 (C-3), 142.39 (C-9), 134.63 (C-22), 133.79 (C-16), 133.69 (C-5), 132.55 (C-7), 131.35 (C-17,21), 130.27 (C-25), 129.22 (C-24), 129.16 (C-27), 128.95 (C-18, C-20), 128.83 (C-19), 128.67 (C-26), 127.15 (C-4), 126.71 (C-23), 123.30 (C-8), 120.66 (C-6), 70.82 (C-11), 63.27 (C-15), 59.00 (C-2), 57.58 (C-14), 52.55 (C-31), 35.39 (C-29), 30.74 (C-13), 23.33 (C-12), 22.76 (C-28).

(*R,cis*)-(1)Cl. HRMS (ESI): m/z 684.0363 ($\text{M}+\text{H}^+$, 684.0365 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{NiO}_5$), 706.0190 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 706.0184 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{NiO}_5\text{Na}$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.66 (д, $^3J = 9.3$ Гц, 1H (H-8)), 8.22 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 2.1$ Гц, 1H (H-21)), 7.74 (д, $^3J = 8.3$ Гц, 1H (H-20)), 7.60 (д, $^4J = 2.1$ Гц, 1H (H-17)), 7.57–7.52 (м, 1H (H-25)), 7.51–7.44 (м, 1H (H-24,26)), 7.33–7.27 (м, 1H (H-23)), 7.24–7.21 (м, 1H (H-27)), 7.19 (дд, $^3J = 9.3$ Гц, $^4J = 2.6$ Гц, 1H (H-7)), 6.96 (д, $^4J = 2.6$ Гц, 1H (H-5)), 4.36–4.29 (м, 1H (H-14)), 4.08 (д, $^2J = 13.0$ Гц, 1H (H-15)), 3.81 (дд, $^3J = 8.4$ Гц, $^3J = 2.6$ Гц, 1H (H-11)), 3.62 (с, 3H (H-31)), 3.00 (д, $^3J = 13.0$ Гц, 1H (H-15)), 2.98–2.90 (м, 1H (H-14)), 2.54 (дд, $^3J = 9.1$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H (H-28)),

2.30–2.22 (м, 1H (H-13)), 2.15–2.04 (м, 2H (H-12,13)), 2.00–1.91 (м, 1H (H-12)), 1.67 (дд, $^2J = 7.2$ Гц, $^3J = 9.1$ Гц, 1H (H-29)), 0.71 (дд, $^2J = 7.2$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц (H-29)).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.20 (C-10), 174.04 (C-1), 171.82 (C-3), 168.41 (C-30), 142.36 (C-9), 135.02 (C-22), 133.97 (C-19), 133.77 (C-16), 133.66 (C-17), 133.50 (C-18), 133.43 (C-5), 133.22 (C-7), 131.56 (C-20), 130.71 (C-25), 130.66 (C-23) 130.59 (C-21), 129.19 (C-27), 128.71 (C-24,26), 127.68 (C-4), 125.67 (C-6), 123.89 (C-8), 68.27 (C-11), 59.53 (C-2), 59.14 (C-14), 58.04 (C-15), 52.62 (C-31), 34.31 (C-28), 28.89 (C-13), 22.69 (C-29), 22.31 (C-12).

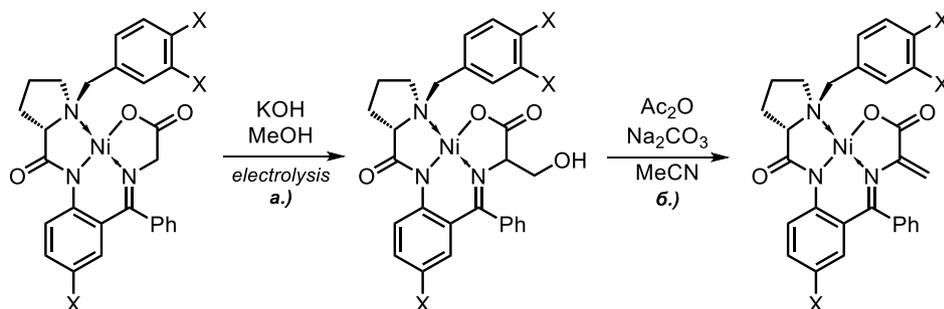
(*S*,*μ*с)-(**1**)_{Cl}. HRMS (ESI): m/z 684.0366 ($\text{M}+\text{H}^+$, 684.0365 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{NiO}_5$), 706.0193 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 706.0184 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{NiO}_5\text{Na}$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.92 (д, $^4J = 2.1$ Гц, 1H (H-17)), 8.14 (д, $^3J = 9.3$ Гц, 1H (H-8)), 7.73 (дд, $^3J = 8.2$ Гц, $^4J = 2.1$ Гц 1H (H-21)), 7.57–7.52 (м, 1H (H-25)), 7.51–7.45 (м, 2H (H-24,26)), 7.29 (д, $^3J = 8.2$ Гц, 1H (H-20)), 7.26–7.23 (м, 1H (H-23)), 7.16–7.12 (м, 1H (H-27)), 7.08 (дд, $^3J = 9.3$ Гц, $^4J = 2.6$ Гц, 1H (H-7)), 6.77 (д, $^4J = 2.6$ Гц, 1H (H-5)), 4.16 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 4.07–3.93 (м, 1H (H-12)), 3.72 (с, 3H (H-31)), 3.45–3.39 (м, 1H (H-14)), 3.34–3.28 (м, 1H (H-11)), 3.08 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 2.71–2.63 (м, 2H (H-13)), 2.58 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H (H-28)), 2.36–2.27 (м, 1H (H-12)), 2.09–2.00 (м, 1H (H-14)), 1.64 (дд, $^2J = 7.3$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H (H-29)), 0.72 (дд, $^2J = 7.3$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H (H-29)).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 179.52 (C-10), 173.85 (C-1), 170.86 (C-3), 168.44 (C-30), 141.52 (C-9), 135.23 (C-18), 134.40 (C-22), 133.72 (C-16), 133.44 (C-17), 133.40 (C-19), 133.15 (C-5), 132.97 (C-7), 131.26 (C-20), 130.80 (C-25), 130.30 (C-23), 129.57 (C-21), 129.41 (C-27), 128.72 (C-24), 128.69 (C-26), 127.95 (C-6), 125.95 (C-4), 123.13 (C-8), 72.38 (C-11), 62.81 (C-15), 59.10 (C-2), 58.48 (C-14), 52.93 (C-31), 35.05 (C-28), 31.36 (C-13), 23.80 (C-12), 22.03 (C-29).

4.6. Синтез циклопропанированных комплексов по Кори-Чайковскому

4.6.1. Двухстадийный синтез (ΔAlaNi)_H и (ΔAlaNi)_{Cl} (общая методика)



Стадия *a*. Синтез проводили в атмосфере аргона с использованием стандартной техники Шленка. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную

резиновыми септами с двумя электродами (стеклоуглеродная пластина – анод, 15 см², и платиновая пластинка – катод, 10 см²), помещали раствор гидроксида калия (4.5 г) в метаноле (150 мл), комплекс **(GlyNi)_H** или **(GlyNi)_{Cl}** (1.5 г). Через раствор пропускали ток силой 70 мА (что соответствует плотности тока 5 мА/см²) в течение 3 ч при интенсивном перемешивании. После этого добавляли ледяную уксусную кислоту (7.5 мл). Смесь концентрировали в вакууме до 1/3 от первоначального объема. Затем реакционную смесь разбавляли водой, органические вещества экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали гидрокарбонатом натрия и высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. В результате получали **(R)-(SerNi)** с небольшой примесью **(S)-(SerNi)** (1.6 г, 98%). Полученное вещество использовали дальше без дополнительной очистки.

(SerNi)_H

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.48 (д, ³J = 8.7 Гц, 1H), 8.08-8.04 (м, 2H), 7.54-7.41 (м, 6H), 7.28-7.24 (м, 1H), 7.21-7.16 (м, 1H), 7.09-7.04 (м, 1H), 6.77 (дд, ³J=8.3, ⁴J=1.7 Гц, 1H), 6.70 (ддд, ³J=8.3, 6.9, ⁴J=1.2 Hz, 1H), 4.46 (д, ²J = 13.0 Гц, 1H), 4.15-4.07 (м, 1H), 3.93 (дд, ³J= 7.0, 4.5 Гц, 1H), 3.74 (дд, ³J = 10.7, 7.1 Гц, 1H), 3.64-3.57 (м, 2H), 3.55 (д, ²J = 13.0 Гц, 1H), 2.65-2.54 (м, 2H), 2.30-2.10 (м, 2H), 1.98-1.87 (м, 1H). [143]

(SerNi)_{Cl}

HRMS (ESI): m/z 630.0255 (M+H⁺, 630.0259 вычислено для C₂₈H₂₅Cl₃N₃NiO₄).

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.42 (д, ³J = 9.3 Гц, 1H), 8.45 (д, ⁴J = 1.9 Гц, 1H), 8.20 (дд, ³J = 8.2, ⁴J = 1.9 Гц, 1H), 7.56 (д, ³J = 8.2 Гц), 7.54-7.47 (м, 3H), 7.19-7.10 (м, 2H), 7.14 (дд, ³J = 9.3, ⁴J = 2.5 Гц, 1H), 6.70 (д, ⁴J = 2.5 Гц), 4.36 (д, ²J = 12.9 Гц, 1H), 4.20-4.11 (м, 1H), 3.97-3.92 (м, 1H), 3.73-3.63 (м, 2H), 3.50 (ушир. с., 1H), 3.43 (дд, ³J = 9.1, 4.8 Гц, 1H), 3.24 (д, ²J = 12.9 Гц), 2.64-2.51 (м, 2H), 2.26-2.13 (м, 2H), 2.00-1.89 (м, 1H).

ЯМР ¹³C-{¹H} (CDCl₃ δ, м.д.): 181.89, 181.89, 179.22, 172.22, 172.22, 141.46, 133.82, 133.79, 133.61, 133.56, 133.16, 132.53, 132.48, 131.31, 131.23, 130.35, 129.62, 129.12, 128.36, 127.00, 126.42, 125.62, 125.14, 72.43, 68.85, 64.86, 60.72, 59.24, 30.35, 23.27.

Стадия *б.*) Синтез проводили в атмосфере аргона с использованием стандартной техники Шленка. К раствору **(SerNi)** (1.5 г) в ацетонитриле (4.5 мл) добавляли карбонат натрия (1.2 г, 11.3 ммоль) и уксусный ангидрид (1.75 мл, 18.5 ммоль). Перемешивание продолжали при 60°C до полной конверсии исходного комплекса (9 ч), что контролировали методом ТСХ (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). Смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали хлороформом. Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Остаток

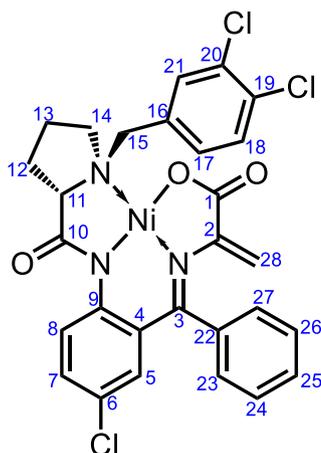
очищали колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1) с получением (Δ AlaNi) (1.02 г, 70%).

(Δ AlaNi)_H

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.14-8.08 (м, 3H), 7.53-7.40 (м, 3H), 7.39-7.32 (м, 2H), 7.21-7.00 (м, 4H), 6.84 (дд, $^3\text{J} = 8.3$, $^4\text{J} = 1.6$ Гц, 1H), 6.69 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$, 7.0, $^4\text{J} = 1.2$ Гц, 1H), 5.63 (д, $^2\text{J} = 1.2$ Гц, 1H), 4.35 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H), 3.76-3.62 (м, 1H), 3.62-3.53 (м, 1H), 3.47 (дд, $^3\text{J} = 11.3$, 5.4 Гц, 1H), 3.45 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H), 2.74-2.64 (м, 1H), 2.58-2.45 (м, 1H), 2.22-2.13 (м, 1H), 2.13-2.04 (м, 1H). [144]

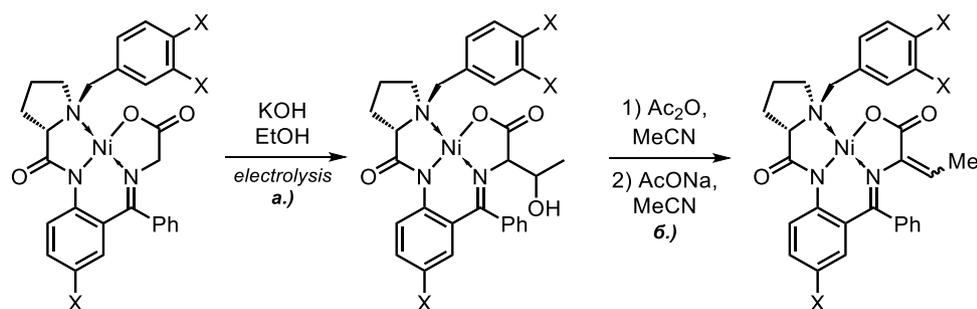
(Δ AlaNi)_{Cl}

HRMS (ESI): m/z 612.0154 ($\text{M}+\text{H}^+$, 612.0153 вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{NiO}_3$).



ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.88 (д, $^3\text{J} = 2.1$ Гц, 1H (H-21)), 8.07 (д, $^2\text{J} = 9.3$ Гц, 1H (H-8)), 7.80 (дд, $^2\text{J} = 8.2$ Гц, $^3\text{J} = 2.1$ Гц, 1H (H-17)), 7.54-7.43 (м, 3H (H-24,25,26)), 7.35 (д, $^2\text{J} = 8.1$ Гц, 1H (H-18)), 7.25-7.15 (м, 1H (H-27)), 7.12 (дд, $^2\text{J} = 9.3$ Гц, $^3\text{J} = 2.6$ Гц, 1H (H-7)), 7.07-6.96 (м, 1H (H-23)), 6.78 (д, $^3\text{J} = 2.6$ Гц, 1H (H-5)), 5.64 (д, $^2\text{J} = 1.2$ Гц, 1H (H-28)), 4.24 (д, $^2\text{J} = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 4.16 (д, $^2\text{J} = 1.2$ Гц, 1H (H-28)), 3.75-3.62 (м, 1H (H-13)), 3.57 (дд, $\text{J} = 10.3$ Гц, $\text{J} = 6.3$ Гц, 1H (H-14)), 3.37 (дд, $^3\text{J} = 11.1$, $^3\text{J} = 5.7$ Гц, 1H (H-11)), 3.14 (д, $^2\text{J} = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 2.72-2.51 (м, 2H (H-12)), 2.27-2.17 (м, 1H (H-13)), 2.11-2.02 (м, 1H (H-14)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 179.99 (C-10), 170.26 (C-1), 168.65 (C-3), 146.63 (C-2), 141.78 (C-9), 135.14 (C-16), 134.45 (C-22), 133.59, 133.55 (C-19,20,21), 133.21 (C-7), 132.95 (C-5), 131.20 (C-18), 130.62 (C-25), 129.90 (C-17), 129.4-127.3 (C-23,24,26,27), 128.20 (C-6), 125.93 (C-4), 124.08 (C-8), 115.76 (C-28), 71.54 (C-11), 62.93 (C-15), 58.62 (C-14), 30.94 (C-12), 23.95 (C-13).

4.6.2. Двухстадийный синтез (*MeAlaNi*)_H

Стадия *а.*) Синтез проводили в атмосфере аргона с использованием стандартной техники Шленка. В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную двумя электродами (стеклоуглеродная пластина – анод, 15 см², платиновая пластина – катод, 10 см²), помещали гидроксид калия (4.5 г), этанол (150 мл) и (**GlyNi**)_H (1.5 г, 3 ммоль). Электролиз проводили при постоянном токе 70 мА (плотность тока – 5 мА/см²) в течение 4 часов (пропущено 1013 Кл). Через 30 минут после окончания электролиза добавляли ледяную уксусную кислоту (7.5 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме до 1/3 изначального объема, выливали в воду. Органические вещества экстрагировали хлороформом. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали (*R,S*)-(**ThrNi**)_H с небольшой примесью (*S,R*)-(**ThrNi**)_H (1.6 г, 98%). Полученное вещество использовали дальше без дополнительной очистки.

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.45 (дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.1 Гц, 1H), 7.86-7.82 (м, 2H), 7.56-7.39 (м, 6H), 7.28 (ддд, ³J = 8.7, 6.9, ⁴J = 1.6 Гц, 1H), 7.25-7.19 (м, 1H), 7.12-7.06 (м, 1H), 6.85 (дд, ³J = 8.3, ⁴J = 1.6 Гц, 1H), 6.75 (ддд, ³J = 8.3, 6.9, ⁴J = 1.2 Гц, 1H), 4.71 (д, ²J = 13.2 Гц, 1H), 4.07 (д, ³J = 5.3 Гц, 1H), 4.00-3.93 (м, 1H), 3.90 (д, ²J = 13.2 Гц, 1H), 3.82-3.74 (м, 1H), 3.61 (дд, ³J = 10.0, 4.5 Гц, 1H), 2.75-2.62 (м, 1H), 2.56-2.47 (м, 1H), 2.29-2.19 (м, 1H), 2.15-2.01 (м, 1H), 1.90-1.80 (м, 1H), 1.69 (д, ³J = 6.4 Гц, 3H). [143]

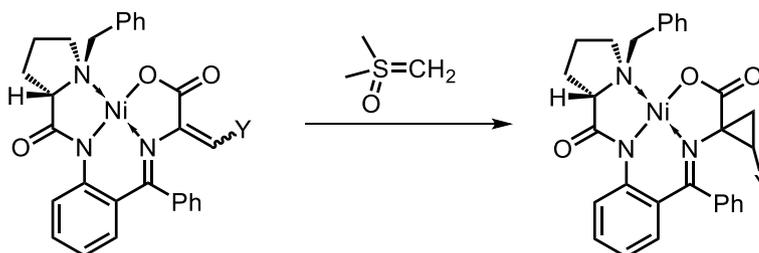
Стадия *б.*) В круглодонную колбу объемом 10 мл, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали (**ThrNi**)_H (850 мг, 1.57 ммоль), ацетонитрил (2.5 мл) и уксусный ангидрид (2.875 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 9 часов, оставляли на ночь при комнатной температуре. На следующий день всю жидкость упаривали в вакууме масляного насоса. К остатку добавляли ацетат натрия (670 мг), ДМФА (2.5 мл). Реакционный сосуд подключали к линии Шленка, вакуумировали и заполняли аргоном. Реакционную смесь кипятили в течение двух часов, остужали, выливали в воду. Органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали раствором поваренной соли, высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (элюент:

гексан/ацетон = 1:1). В результате получали *E*-(**Me-ΔAlaNi**)_H (266 мг, 32%), *Z*-(**Me-ΔAlaNi**)_H (118 мг, 14%).

E-(**Me-ΔAlaNi**)_H ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.12-8.01 (м, 4H), 7.45-7.36 (м, 3H), 7.35-7.29 (м, 2H), 7.20-7.07 (м, 3H), 6.85 (дд, ³J = 8.3, ⁴J = 1.6 Гц, 1H), 6.69 (ддд, ³J = 8.1, 7.1, ⁴J = 1.1 Гц, 1H), 5.09 (кв, ³J = 7.5 Гц, 1H), 4.36 (д, ²J = 12.6 Гц, 1H), 3.80-3.64 (м, 1H), 3.57-3.50 (м, 1H), 3.47 (дд, ³J = 11.2, 5.5 Гц, 1H), 3.42 (д, ²J = 12.6 Гц, 1H), 2.75-2.65 (м, 1H), 2.57-2.44 (м, 1H), 2.22-2.13 (м, 1H), 2.13-2.03 (м, 1H), 1.74 (д, ³J = 7.5 Гц, 3H). [124]

Z-(**Me-ΔAlaNi**)_H ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.18-8.04 (м, 3H), 7.49-7.35 (м, 4H), 7.31-7.26 (м, 1H), 7.19-7.03 (м, 4H), 7.01-6.94 (м, 1H), 6.76-6.69 (м, 1H), 5.84 (кв, ³J = 7.6 Гц, 1H), 4.26 (д, ²J = 12.6 Гц, 1H), 3.95-3.79 (м, 1H), 3.51-3.40 (м, 2H), 3.38-3.29 (м, 1H), 2.84-2.67 (м, 1H), 2.61-2.48 (м, 1H), 2.27-2.16 (м, 1H), 2.11-1.96 (м, 1H), 0.83 (д, ³J = 7.6 Гц, 3H). [124]

4.6.3. Циклопропанирование комплексов (**ΔAlaNi**)_H и (**Me-ΔAlaNi**)_H с помощью Me₂S(O)=CH₂



4.6.3.1. Химический способ генерации илида

Гидрид натрия (67 мг, 2.8 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) помещали в двугорлую круглодонную колбу. Колбу деаэрировали с помощью техники Шленка. Суспензию промывали сухим гексаном (2x5 мл) для удаления минерального масла. К промытому NaH с помощью шприца добавляли суспензию Me₂SOI (223 мг, 1.0 ммоль) в ДМФА (5 мл). После окончания газовой выделения раствор илида шприцом добавляли к дегазированному раствору (**ΔAlaNi**)_H (400 мг, 0,78 ммоль) в ДМФА (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем выливали в раствор поваренной соли (15 мл). Органические вещества экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). После удаления растворителя и высушивания в вакууме получали комплекс (**2**)_H (210 мг, 51%).

Для *E*-(**Me-ΔAlaNi**)_н процедура была такой же, за исключением того, что количества всех реагентов были уменьшены в 2.5 раза. В результате было получено 56 мг (36%) (*R,trans*)-(5)_н.

4.6.3.2. Прямое восстановление Me₃SOI

Раствор Bu₄NBF₄ (10 мл 0.09 M) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли Me₃SOI (0.114 ммоль, 1.16 экв.). Раствор тщательно деаэрировали током аргона. Потенциостатический электролиз ($E = -1.8 \text{ V vs. Ag/AgCl, KCl}_{(\text{нас.})}$; рабочий электрод: Pt-пластина) проводили до тех пор, пока через раствор не пройдет заряд, соответствующий 1 F/моль сульфониевой соли. Затем в ячейку добавляли раствор (**ΔAlaNi**)_н (50 мг, 0.096 ммоль) или *E*-(**Me-ΔAlaNi**)_н (51 мг, 0.097 ммоль) в ДМФА (1.5 мл). Через 5 мин (для реакции Me₃SOI с (**ΔAlaNi**)_н), 3 ч (для реакции Me₃SOI с *E*-(**Me-ΔAlaNi**)_н) реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). После выпаривания растворителя и высушивания в вакууме были получены целевые комплексы:

(**ΔAlaNi**)_н: комплекс (2)_н (38.5 мг, 77%).

E-(**Me-ΔAlaNi**)_н: комплекс (*S;R,trans*)-(5)_н (8.6 мг, 16%) и исходный *E*-(**Me-ΔAlaNi**)_н (21.4 мг, 42%)

4.6.3.3. Депротонирование Me₃SOI с использованием электрогенерированного основания

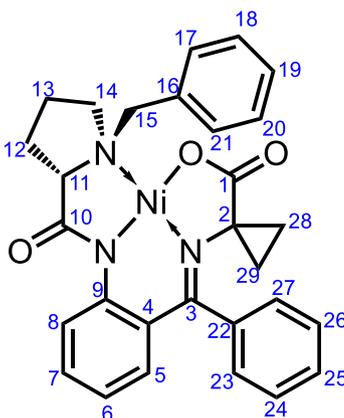
Раствор Bu₄NBF₄ (10 мл 0.09 M) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли азобензол (12.4 мг, 0.07 ммоль) и Me₃SOI (0.114 ммоль, 1.16 экв.). Раствор тщательно деаэрировали потоком аргона и подвергали потенциостатическому электролизу ($E = -1.4 \text{ V vs. Ag/AgCl, KCl}_{(\text{нас.})}$) до тех пор, пока через него не прошел заряд, соответствующий 1.1 F/моль сульфониевой соли. Затем к реакционной смеси добавляли раствор (**ΔAlaNi**)_н, *E*-(**Me-ΔAlaNi**)_н или *Z*-(**Me-ΔAlaNi**)_н (0.096 ммоль) в ДМФА (1.5 мл). Через 5 мин (в случае (**ΔAlaNi**)_н), 3 ч (в случае *E*- и *Z*-(**Me-ΔAlaNi**)_н) реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной

хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). После удаления растворителя и высушивания в вакууме были получены целевые комплексы:

(Δ AlaNi)_H: комплекс (**2**)_H (39 мг, 78%).

E-(Me- Δ AlaNi)_H: комплекс (*S*; *R*, *транс*)-(**5**)_H (5.5 мг, 11%) и исходный комплекс *E*-(Me- Δ AlaNi)_H (27.5 мг, 55%).

Z-(Me- Δ AlaNi)_H комплекс (*S*; *R*, *транс*)-(**5**)_H (15 мг, 30%) и исходный комплекс *Z*-(Me- Δ AlaNi)_H (15 мг, 30%).

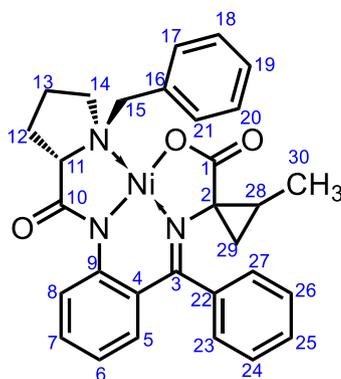


(**2**)_H

HRMS (ESI): m/z 524.1479 ($M+H^+$, 524.1479 вычислено для $C_{29}H_{27}N_3NiO_3$), 546.1298 ($M+Na^+$, 546.1298 вычислено для $C_{31}H_{29}N_3NiO_3Na$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.11 (м, 2H (H-17,21)), 8.01 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H (H-8)), 7.51-7.41 (м, 2H (H-24,26)), 7.40-7.29 (м, 3H (H-18,20,25)), 7.24-7.20 (м, 1H (H-27)), 7.18-7.12 (м, 1H (H-19)), 7.08-7.01 (м, 1H (H-7)), 6.83-6.77 (м, 1H (H-23)), 6.63-6.55 (м, 2H (H-5,6)), 4.31 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.79-3.63 (м, 1H (H-13)), 3.59-3.50 (м, 1H (H-14)), 3.47-3.38 (м, 2H (H-11,15)), 2.76-2.65 (м, 1H (H-12)), 2.58-2.43 (м, 1H (H-12)), 2.24-2.12 (м, 1H (H-13)), 2.11-2.00 (м, 1H (H-14)), 1.44 (ддд, $^3J = 10.5$, $^2J = 6.6$, $^3J = 3.7$ Гц, 1H (H-29)) 1.49-1.39 (м, 1H (H-29)), 1.36-1.26 (м, 1H (H-28)), 1.03-0.94 (м, 1H (H-29)), 0.22 (дт, $^3J = 10.5$, $^2J = 6.3$ Гц, 1H (H-28)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.10 (C-10), 177.59 (C-1), 166.97 (C-3), 141.76 (C-9), 135.11 (C-22), 133.65 (C-16), 133.40 (C-5), 131.88 (C-7), 131.33 (C-17,21), 129.82 (C-24), 128.95 (C-27), 128.92 (C-25), 128.90 (C-18,20), 128.81 (C-19), 128.28 (C-26), 127.64 (C-4), 126.94 (C-23), 123.22 (H-8), 120.53 (H-6), 70.51 (C-11), 62.93 (C-15), 57.49 (C-14), 53.57 (C-2), 30.71 (C-12), 24.05 (C-13), 22.52 (C-29), 19.54 (C-28).



(*S;R,транс*)-(5)H

HRMS (ESI): m/z 538.1631 ($M+H^+$, 538.1635 вычислено для $C_{30}H_{30}N_3NiO_3$).

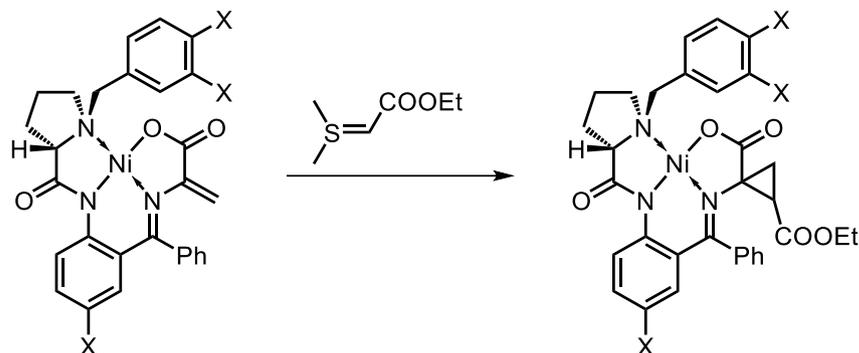
ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.39 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц, 1H (H-8)), 8.36-8.33 (м, 2H (H-17,21)), 7.54-7.37 (м, 6H (H-18,19,20,24,25,26)), 7.21-7.14 (м, 2H (H-7, 23)), 7.00-6.92 (м, 1H (H-27)), 6.72 (дд, $^3J = 8.4$ Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-5)), 6.69-6.64 (м, 1H (H-6)), 4.56 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 4.23-4.16 (м, 1H (H-14)), 3.58 (дд, $^3J = 9.7$, 4.2 Гц, 1H (H-11)), 3.34 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 2.72-2.59 (м, 2H (H-13,14)), 2.30-2.21 (м, 1H (H-12)), 2.17-2.09 (м, 1H (H-12)), 2.02-1.91 (м, 1H (H-13)), 1.33-1.20 (м, 4H (H-28,30)), 1.16 (дд, $^2J = 6.2$ Гц, $^3J = 9.0$ Гц, 1H (H-29)), 0.43 (дд, $^2J = 6.2$ Гц, $^3J = 9.4$ Гц, 1H (H-29)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 181.58 (C-10), 175.79 (C-1), 166.69 (C-3), 142.62 (C-9), 135.74 (C-16), 134.01 (C-22), 133.98 (C-5), 132.35 (C-7), 131.29 (C-17,21), 129.28 (C-23), 129.88, 129.17, 129.09, 128.58 (C-18,19,20,24,25,26), 127.57 (C-27), 127.31 (C-4), 123.02 (C-8), 120.61 (C-6), 69.19 (C-11), 61.55 (C-15), 59.13 (C-2), 58.78 (C-14), 30.73 (C-12), 30.05 (C-28), 26.72 (C-29), 23.60 (C-13), 12.90 (C-30).

ЯМР 1H (C_6D_6 δ , м.д.): 9.22 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 1.0$ Гц, 1H), 8.22-8.01 (м, 2H (H-17,21)), 7.28-7.23 (м, 2H), 7.14-7.09 (м, 1H), 7.01 (ддд, $^3J = 6.9$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 1H), 6.93-6.88 (м, 1H), 6.87-6.78 (м, 2H), 6.69 (дд, $^3J = 8.4$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц, 1H), 6.59-6.54 (м, 1H), 6.39-6.34 (м, 2H), 4.34 (д, $^2J = 13.0$ Гц, 1H (H-15)), 3.91-3.83 (м, 1H (H-14)), 3.35 (дд, $^3J = 9.9$ Гц, $^3J = 4.1$ Гц, 1H (H-11)), 2.82 (д, $^2J = 13.0$ Гц, 1H (H-15)), 2.29-2.19 (м, 1H (H-13)), 2.15-2.06 (м, 1H (H-12)), 1.98-1.87 (м, 1H (H-14)), 1.68-1.58 (м, 1H (H-12)), 1.49 (дд, $^3J = 9.3$ Гц, $^2J = 5.9$ Гц, 1H (H-29)), 1.42 (д, $^3J = 6.1$ Гц, 3H (H-30)), 1.22-1.08 (м, 2H (H-13,28)), 0.36 (дд, $^3J = 10.0$ Гц, $^2J = 5.9$ Гц, 1H (H-29)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ (C_6D_6 δ , м.д.): 181.51, 166.57, 144.31, 136.42, 134.74, 134.01, 132.39, 131.63, 129.25, 129.09, 128.92, 128.61, 127.17, 123.47, 120.07, 69.15, 61.34, 59.35, 58.51, 30.60, 29.76, 26.74, 23.26, 13.02.

4.6.4. Циклопропанирование комплексов $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$ и $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{Cl}}$ с помощью $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHCOOEt}$



4.6.4.1. Химический способ генерации ильда

Раствор, содержащий $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$ (50 мг, 0.1 ммоль), $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$ (33.7 мг, 0.147 ммоль, 1.5 экв.), K_2CO_3 (40.6 мг, 0.294 ммоль), 3 экв.) в MeOH (1.5 мл) деаэрировали с помощью техники Шленка. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, затем разбавляли водой. Органические вещества экстрагировали хлороформом. Органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон 5:1). После удаления растворителя и высушивания в вакууме получали $(R;S,\text{цис})\text{-(3)H}$ (10.6 мг, 18%) и $(R;R,\text{цис})\text{-(3)H}$ (42.4 мг, 73%).

4.6.4.2. Прямое восстановление $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$

Раствор Bu_4NBF_4 (10 мл 0.09 M) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$ (0.114 ммоль, 1.16 экв.), $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$ или $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{Cl}}$ (0.096 ммоль)). Раствор тщательно деаэрировали током аргона. Потенциостатический электролиз ($E = -1.3 \text{ V vs. Ag/AgCl, KCl}_{(\text{нас.})}$; рабочий электрод: Pt-сетка) проводили до тех пор, пока через раствор не пройдет заряд, соответствующий 1 F/моль сульфониевой соли. Через 1–3 ч реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). После выпаривания растворителя и высушивания в вакууме были получены целевые комплексы:

$(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$: комплексы $(R;S,\text{цис})\text{-(3)H}$ (8.2 мг, 14%), $(R;R,\text{цис})\text{-(3)H}$ (32 мг, 55%), $(R;R,\text{транс})\text{-(3)H}$ (5.2 мг, 9%), $(R;S,\text{транс})\text{-(3)H}$ (2.9 мг, 5%).

(Δ AlaNi)Cl: (*S*; *R*, *цис*)-(3)Cl (7 мг, 10%), (*S*; *S*, *цис*)-(3)Cl (30 мг, 44%), (*S*; *S*, *транс*)-(3)Cl (6.9 мг, 10%), продукт димеризации (11 мг, 19%).

4.6.4.3. Депротонирование Me_2SCH_2COOEt Br с использованием электрогенерированного основания

Раствор Bu_4NBF_4 (10 мл 0.09 М) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли азобензол (12.4 мг, 0.07 ммоль) и Me_2SCH_2COOEt Br (0.114 ммоль, 1.16 экв.). Раствор тщательно деаэрировали потоком аргона и подвергали потенциостатическому электролизу ($E = -1.4$ В vs. Ag/AgCl, KCl_(нас.)) до тех пор, пока через него не прошел заряд, соответствующий 1.1 F/моль сульфониевой соли. Затем к реакционной смеси добавляли раствор (Δ AlaNi)H или (Δ AlaNi)Cl (0.096 ммоль) в ДМФА (1.5 мл). Через 1–3 ч реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). После выпаривания растворителя и высушивания в вакууме были получены целевые комплексы:

(Δ AlaNi)H: комплексы (*R*; *S*, *цис*)-(3)H (18.4 мг, 31%), (*R*; *R*, *цис*)-(3)H (26.7 мг, 45%), (*R*; *R*, *транс*)-(3)H (13.9 мг, 24%).

(Δ AlaNi)Cl: комплексы (*S*; *R*, *цис*)-(3)Cl (17.6 мг, 27%), (*S*; *S*, *цис*)-(3)Cl (23.5 мг, 36%), (*S*; *S*, *транс*)-(3)Cl (14.6 мг, 22%).

(*R*; *S*, *цис*)-(3)H

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.63 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.1$ Гц, 1H), 8.03-7.98 (м, 2H), 7.62-7.57 (м, 2H), 7.55-7.42 (м, 4H), 7.34-7.28 (м, 1H), 7.27-7.22 (м, 2H), 7.00 (дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.7$ Гц, 1H), 6.75 (ддд, $^3J = 8.2$, 7.0, $^4J = 1.1$ Гц, 1H), 4.34-4.16 (м, 3H), 4.05 (дкв, $^2J = 10.8$, $^3J = 7.1$ Гц, 1H), 3.84 (дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 2.7$ Гц, 1H), 3.09 (д, $^2J = 13.0$ Гц, 1H), 3.03-2.94 (м, 1H), 2.60 (дд, $^3J = 8.9$, 6.3 Гц, 1H), 2.25-2.18 (м, 1H), 2.12-1.87 (м, 3H), 1.68 (дд, $^3J = 8.9$, $^2J = 7.1$ Гц, 1H), 1.12 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H), 0.76 (дд, $^2J = 7.1$, $^3J = 6.3$ Гц, 1H). [45]

(*R*; *R*, *цис*)-(3)H

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.18 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 0.9$ Гц, 1H), 8.09-8.05 (м, 2H), 7.54-7.48 (м, 1H), 7.48-7.41 (м, 2H), 7.30-7.21 (м, 3H), 7.20-7.17 (м, 1H), 7.11-7.05 (м, 2H), 6.81 (дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.6$ Гц, 1H), 6.68 (ддд, $^3J = 8.2$, 7.0, $^4J = 1.2$ Гц, 1H), 4.26 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H), 4.23-4.13 (м, 2H), 4.10-3.98 (м, 1H), 3.44-3.35 (м, 3H), 2.78-2.68 (м, 1H), 2.66-2.56 (м, 1H), 2.53 (дд, $^3J = 8.8$,

$^3\text{J} = 6.3$ Гц, 1H), 2.32-2.22 (м, 1H), 2.07-1.98 (м, 1H), 1.64 (дд, $^3\text{J} = 8.8$, $^2\text{J} = 7.1$ Гц, 1H), 1.26 (т, $^3\text{J} = 7.1$ Гц, 3H), 0.75-0.70 (м, 1H). [45]

(R;R,транс)-(3)H

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.16-8.11 (м, 2H), 8.05-8.01 (м, 1H), 7.55-7.49 (м, 2H), 7.44-7.38 (м, 1H), 7.34-7.27 (м, 3H), 7.16-7.11 (м, 1H), 7.11-7.06 (м, 1H), 6.83-6.79 (м, 1H), 6.65-6.61 (м, 2H), 4.34 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H), 4.32-4.15 (м, 3H), 4.02-3.89 (м, 1H), 3.52-3.47 (м, 2H), 3.44 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H), 2.89-2.79 (м, 1H), 2.62-2.49 (м, 1H), 2.20-2.14 (м, 2H), 1.85 (дд, $^3\text{J} = 9.7$, $^2\text{J} = 7.2$ Гц, 1H), 1.30 (т, $^3\text{J} = 7.1$ Гц, 3H), 0.35 (дд, $^3\text{J} = 9.7$, $^2\text{J} = 7.2$ Гц, 1H). [45]

(R;S,цис)-(3)Cl

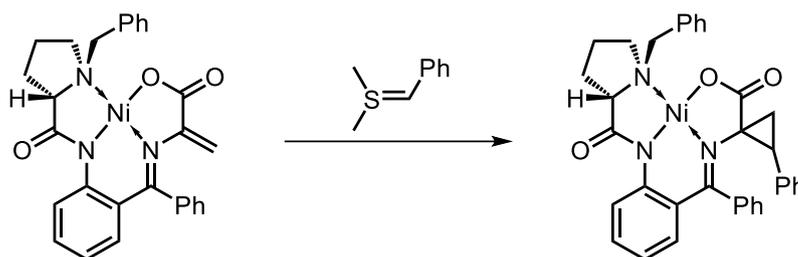
ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.65 (д, $^3\text{J} = 9.3$ Гц, 1H), 8.11 (дд, $^3\text{J} = 8.3$, $^4\text{J} = 2.1$ Гц, 1H), 7.75 (д, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, 1H), 7.64 (д, $^4\text{J} = 2.1$ Гц, 1H), 7.60-7.45 (м, 3H), 7.33-7.27 (м, 1H), 7.25-7.19 (м, 1H), 7.19 (дд, $^3\text{J} = 9.3$, $^4\text{J} = 2.6$ Гц, 1H), 6.96 (д, $^4\text{J} = 2.6$ Гц, 1H), 4.37 (дт, $\text{J} = 12.4$, 8.0 Гц, 1H), 4.12 (дкв, $^2\text{J} = 10.8$, $^3\text{J} = 7.1$ Гц, 1H), 4.06-3.96 (м, 2H), 3.84 (дд, $\text{J} = 8.5$, 2.4 Гц, 1H), 3.00 (ддд, $\text{J} = 12.7$, 7.5, 5.5 Гц, 1H), 2.93 (д, $^2\text{J} = 12.9$ Гц, 1H), 2.61 (дд, $^3\text{J} = 9.0$, 6.3 Гц, 1H), 2.35-2.24 (м, 1H), 2.20-1.91 (м, 3H), 1.67 (дд, $^3\text{J} = 9.0$, $^2\text{J} = 7.2$ Гц, 1H), 1.07 (т, $^3\text{J} = 7.1$ Гц, 3H), 0.74 (дд, $^2\text{J} = 7.2$, $^3\text{J} = 6.3$ Гц, 1H).

(S;S,цис)-(3)Cl

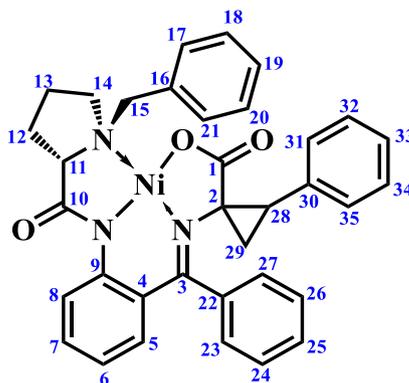
ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.95 (д, $^4\text{J} = 2.0$ Гц, 1H), 8.15 (д, $^3\text{J} = 9.3$ Гц, 1H), 7.71 (дд, $^3\text{J} = 8.1$, $^4\text{J} = 2.1$ Гц, 1H), 7.57-7.44 (м, 3H), 7.28 (д, $^3\text{J} = 8.2$ Гц, 1H), 7.27-7.23 (м, 1H), 7.17-7.13 (м, 1H), 7.07 (дд, $^3\text{J} = 9.3$, $^4\text{J} = 2.6$ Гц, 1H), 6.77 (д, $^4\text{J} = 2.6$ Гц, 1H), 4.21-4.11 (м, 3H), 4.09-3.94 (м, 1H), 3.50-3.41 (м, 2H), 3.33 (дд, $^3\text{J} = 9.5$, 7.5 Гц, 1H), 3.07 (д, $^2\text{J} = 12.5$ Гц, 1H), 2.70-2.61 (м, 2H), 2.53 (дд, $^3\text{J} = 8.9$, 6.4 Гц, 1H), 2.37-2.27 (м, 1H), 2.05 (ддд, $^3\text{J} = 12.5$, 5.9, $^2\text{J} = 10.2$ Гц, 1H), 1.63 (дд, $^3\text{J} = 8.9$, $^2\text{J} = 7.2$ Гц, 1H), 1.25 (т, $^3\text{J} = 7.1$ Гц, 3H), 0.72-0.68 (м, 1H).

(S;S,транс)-(3)Cl

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 9.00 (д, $^4\text{J} = 2.0$ Гц, 1H), 8.02 (д, $^3\text{J} = 9.3$ Гц, 1H), 7.78 (дд, $^3\text{J} = 8.2$, $^4\text{J} = 2.1$ Гц, 1H), 7.60-7.51 (м, 2H), 7.46-7.41 (м, 1H), 7.34-7.29 (м, 2H), 7.08 (дд, $^3\text{J} = 9.3$, $^4\text{J} = 2.6$ Гц, 1H), 6.78-6.74 (м, 1H), 6.59 (д, $^4\text{J} = 2.6$ Гц, 1H), 4.33-4.15 (м, 4H), 4.06-3.91 (м, 1H), 3.57-3.48 (м, 1H), 3.38 (дд, $^3\text{J} = 11.4$, 5.5 Гц, 1H), 3.11 (д, $^2\text{J} = 12.5$ Гц, 1H), 2.83-2.74 (м, 1H), 2.68-2.55 (м, 1H), 2.27-2.19 (м, 1H), 2.15 (т, $^3\text{J} = 9.8$ Гц, 1H), 1.84 (дд, $^3\text{J} = 9.8$, $^2\text{J} = 7.2$ Гц, 1H), 1.30 (т, $^3\text{J} = 7.1$ Гц, 3H), 0.30 (дд, $^3\text{J} = 9.8$, $^2\text{J} = 7.2$ Гц, 1H).

4.6.5. Циклопропанирование комплексов $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$ с помощью $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHPh}$ 

К раствору, содержащему $(\Delta\text{AlaNi})_{\text{H}}$ (100 мг, 0.196 ммоль), $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{Ph Cl}$ (48 мг, 0.255 ммоль, 1.3 экв.), хлорид триметилбензиламмония (ТЭБАХ, 2.3 мг, 0.01 ммоль (0.05 экв)), в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли раствор NaOH в воде (50%, 181 мкл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 ч, затем разбавляли водой. После этого органические вещества экстрагировали хлороформом, органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон 5:1). После удаления растворителя и высушивания в вакууме были получены комплексы $(S,S,\text{транс})/(R,R,\text{транс})$ -**(4)**_H (70 мг, 60%) и $(S,S,\text{цис})$ -**(4)**_H (34 мг, 29%).



$(S,S,\text{транс})/(R,R,\text{транс})$ -**(4)**_H

HRMS (ESI): m/z 600.1792 ($\text{M}+\text{H}^+$, 600.1792 вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{NiO}_3$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.10 (д, $^3\text{J} = 8.4$ Гц, 1H (H-8)), 8.07 – 8.02 (м, 2H (H-17,21)), 7.57 – 7.48 (м, 4H (H-26,27,31,35)), 7.47-7.40 (м, 1H (H-25)), 7.37-7.30 (м, 3H (H-24,32,34)), 7.30-7.22 (м, 3H (H-18,20,33)), 7.16-7.06 (м, 2H (H-7,19)), 6.94-6.89 (м, 1H (H-23)), 6.71-6.63 (м, 2H (H-5,6)), 4.26 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 3.46 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 3.40 (дд, $^3\text{J} = 10.6$, 6.4 Гц, 1H (H-11)), 3.28-3.17 (м, 1H (H-13)), 3.11-3.05 (м, 1H (H-14)), 3.00-2.90 (м, 1H (H-12)), 2.60-2.46 (м, 1H (H-12)), 2.48 (дд, $^3\text{J} = 10.4$, 10.0 Гц, 1H (H-28)), 1.95 (дд, $^3\text{J} = 10.4$, $^2\text{J} = 7.3$ Гц, 1H (H-29)), 1.89-1.79 (м, 2H (H-13,14)), 0.50 (дд, $^3\text{J} = 10.0$, $^2\text{J} = 7.3$ Гц, 1H (H-29)).

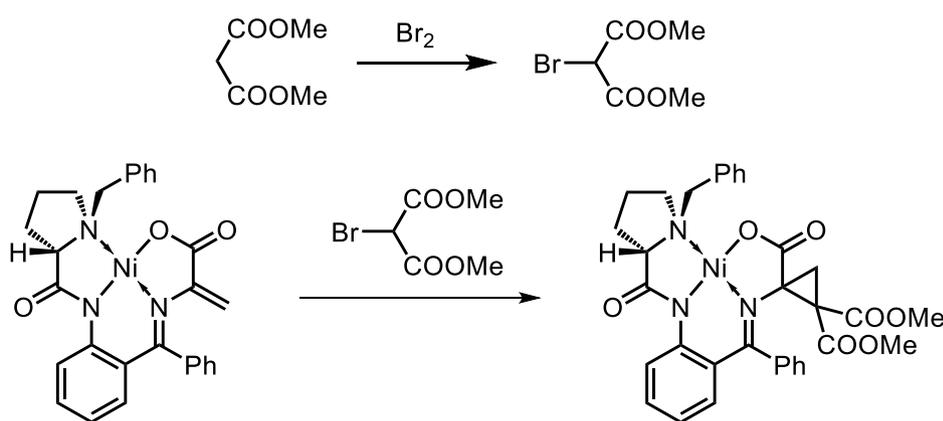
ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.02 (C-10), 172.77 (C-1), 166.02 (C-3), 142.11 (C-9), 135.13 (C-22), 134.74 (C-30), 133.65 (C-5), 133.40 (C-16), 132.23 (C-7), 131.46 (C-17,21), 130.09 (C-27), 129.57 (C-24), 129.20 (C-25), 128.90 (C-18,20), 128.80 (C-19), 128.64 (C-31,35), 128.61 (C-26), 128.11 (C-32,34), 127.53 (C-33), 127.48 (C-4), 127.10 (C-23), 123.16 (C-8), 120.72 (C-6), 71.00 (C-11), 63.15 (C-15), 62.72 (C-2), 56.76 (C-14), 40.85 (C-28), 30.93 (C-12), 23.61 (C-29), 23.33 (C-13).

(S,S,цис)-(4)**H**

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.14-8.11 (м, 1H (H-8)), 8.05-8.02 (м, 2H (H-17,21)), 7.67-7.62 (м, 2H (H-31,35)), 7.51-7.42 (м, 2H (H-25,26)), 7.31-7.21 (м, 6H (H-18,20,24,27,32,34)), 7.20-7.14 (м, 1H (H-33)), 7.08-7.02 (м, 1H (H-19)), 6.99 (ддд, $^3\text{J} = 8.7, 5.8, ^4\text{J} = 2.9$ Гц, 1H (H-7)), 6.59-6.52 (м, 2H (H-5,6)), 6.04-5.98 (м, 1H (H-23)), 4.34 (д, $^2\text{J} = 12.8$ Гц, 1H (H-15)), 3.94-3.76 (м, 1H (H-12)), 3.51-3.44 (м, 2H (H-14,15)), 3.40 (дд, $^3\text{J} = 11.1, 6.4$ Гц, 1H (H-11)), 2.90 (дд, $^3\text{J} = 9.6, 6.9$ Гц, 1H (H-28)), 2.84-2.74 (м, 1H (H-12)), 2.69-2.57 (м, 1H (H-12)), 2.32-2.22 (м, 1H (H-13)), 2.08-1.99 (м, 1H (H-14)), 1.82 (дд, $^3\text{J} = 9.8, ^2\text{J} = 7.2$ Гц, 1H (H-29)), 0.46 (т, $\text{J} = 7.1$ Гц, 1H (H-29)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 179.42 (C-10), 176.91 (C-1), 169.13 (C-3), 142.74 (C-9), 135.24 (C-22), 134.42 (C-30), 133.78 (C-5), 133.38 (C-16), 132.42 (C-7), 131.35 (C-17,21), 130.18 (C-25), 129.94 (C-31,35), 128.72 (C-19), 129.64, 128.98, 128.43, 128.25 (C-18,20,23,24,26,27,32,34), 127.91 (C-33), 127.02 (C-4), 122.49 (C-8), 120.29 (C-6), 71.10 (C-11), 63.18 (C-15), 58.80 (C-2), 56.90 (C-14), 38.32 (C-28), 30.72 (C-12), 24.27 (C-13), 22.50 (C-29).

4.7. Синтез циклопропанового комплекса (6)H** с использованием броммалоната**



4.7.1. Синтез диметил 2-броммалоната

Синтез проводили по методике [145]. В двугорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с отводом для бромоводорода, помещали диметилмалонат (13.27 г, 0.1 ммоль), четыреххлористый углерод (15 мл). В капельную воронку помещали бром (5.2 мл, 0.1 ммоль). Добавляли небольшую порцию брома

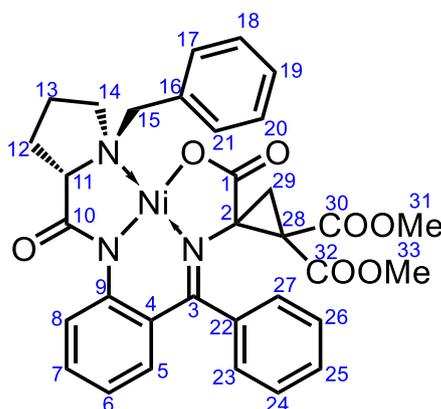
к реакционной смеси, дожидались обесцвечивания, затем по каплям добавляли оставшийся бром. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 минут. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, промывали раствором карбоната натрия. Из водного слоя органические вещества экстрагировали четыреххлористым углеродом. Органические фракции объединяли, высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перегоняли в вакууме ($T_{\text{кип}} = 105^\circ\text{C}/14 \text{ мм рт.ст.}$). В результате получали диметил 2-броммалонат (12.713 г, 60%, чистота 88%).

4.7.2. Методика циклопропанирования

Синтез комплекса проводился в атмосфере аргона с использованием техники Шленка. К раствору (ΔAlaNi)**н** (1.142 г, 2.24 ммоль) в абсолютном толуоле (10 мл) добавляли $\text{BrCH}(\text{COOMe})_2$ (709 мг, 3.36 ммоль, 1.5 экв.), NaNH (136 мг, 3.4 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. После этого реакционную смесь выливали в воду; органические вещества экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии. Сначала отделяли примеси, используя элюент хлороформ/ацетон = 15:1; целевой продукт элюировали смесью хлороформ/ацетон = 1:1. После удаления растворителя и высушивания в вакууме был получен комплекс (*S*)-(**6**)**н** (1.17 г, 82%).

Кристаллы (*S*)-(**6**)**н** получены путем медленного упаривания толуола.

HRMS (ESI): m/z 640.1582 ($\text{M}+\text{H}^+$, 640.1588 вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{NiO}_7$).

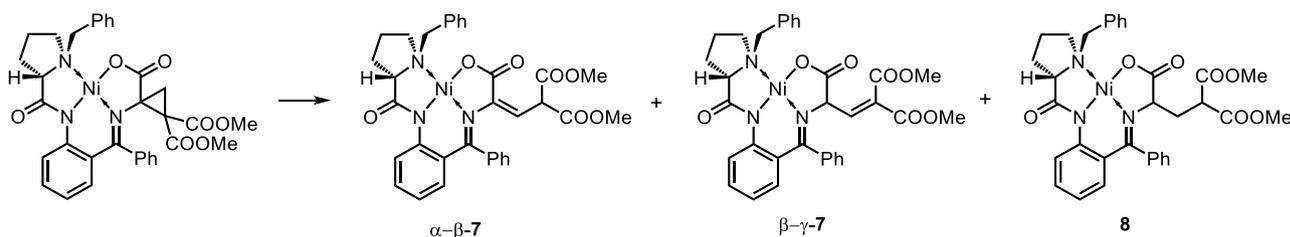


ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.21 (дд, $^3\text{J} = 8.7 \text{ Гц}$, $^4\text{J} = 0.9 \text{ Гц}$, 1H (H-8)), 8.16-8.11 (м, 2H (H-17,21)), 7.54-7.48 (м, 1H (H-25)), 7.47-7.40 (м, 2H (H-24,26)), 7.26-7.13 (м, 4H (H-18,20,23,27)), 7.10-7.00 (м, 2H (H-7,19)), 6.83 (дд, $^3\text{J} = 8.3 \text{ Гц}$, $^4\text{J} = 1.6 \text{ Гц}$, 1H (H-5)), 6.69-6.64 (м, 1H (H-6)), 4.33-4.17 (м, 2H (H-13,15)), 3.77 (с, 3H (H-31)), 3.72 (с, 3H (H-33)), 3.60-3.53 (м,

1H (H-14)), 3.44 (дд, $^3J = 11.0$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H (H-11)), 3.31 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 2.79-2.68 (м, 1H (H-12)), 2.64-2.51 (м, 1H (H-12)), 2.30-2.19 (м, 1H (H-13)), 2.16-2.06 (м, 1H (H-14)), 1.90 (д, $^2J = 7.6$ Гц, 1H (H-29)), 0.93 (д, $^2J = 7.6$ Гц, 1H (H-29)).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.31 (C-10), 172.49 (C-3), 171.54 (C-1), 165.90 (C-30), 165.54 (C-32), 143.73 (C-9), 134.84 (C-22), 134.36 (C-5), 133.97 (C-16), 133.25 (C-7), 131.21 (C-17,21), 130.55 (C-23), 130.44 (C-25), 129.30 (C-27), 128.95 (C-18,20), 128.68 (C-19), 128.45 (C-24), 128.28 (C-26), 126.48 (C-4), 122.46 (C-8), 120.51 (C-6), 71.50 (C-11), 63.33 (C-15), 63.30 (C-28), 57.85 (C-14), 53.56 (C-33), 53.26 (C-31), 45.68 (C-2), 31.21 (C-12), 25.89 (C-29), 23.33 (C-13).

4.8. Восстановительное раскрытие комплекса (S)-6



4.8.1. Электрохимический способ:

Раствор Bu_4NBF_4 (10 мл 0.09 М) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли комплекс (S)-6 (50 мг, 0.078 ммоль) и азобензол (метод А: без азобензола; метод Б: 15 мг (0.082 ммоль)). Потенциостатический электролиз ($E = -1.70$ В (метод А), $E = -1.50$ В (метод Б) vs. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$) раствора, деаэрированного током аргона, проводили с использованием стеклоглеродной пластины в качестве рабочего электрода и железной проволоки в качестве противоиэлектрода. В ходе электролиза цвет раствора менялся от красного до темно-фиолетового. После пропускания через раствор заряда 7.5 Кл (1 F/моль комплекса 4, метод А) или 18 С (2.4 F/моль комплекса 4, метод Б), добавляли $\text{PhNEt}_2 \cdot \text{HCl}$ (31 мг, 0.167 ммоль). Через 5 минут раствор из рабочего электродного отсека выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции промывали раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/ацетон = 1:1). После выпаривания растворителя и высушивания в вакууме были получены следующие комплексы:

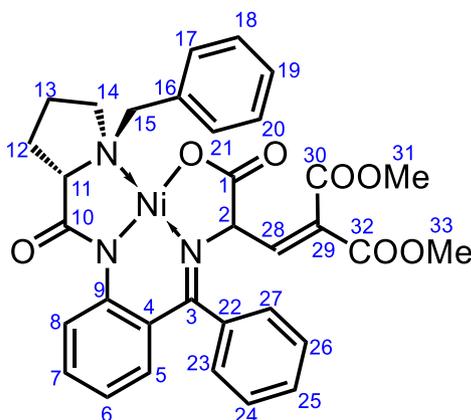
Метод А: комплекс **7** (20 мг, 40%, $\alpha\text{-}\beta\text{:}\beta\text{-}\gamma = 1.5\text{:}1$), комплекс **8** (20 мг, 40%).

Метод Б: комплекс **7** (42.5 мг, 85%, $\alpha\text{-}\beta\text{:}\beta\text{-}\gamma = 1.5\text{:}1$), комплекс **8** (5 мг, 10%).

4.8.2. Химический способ

Синтез проводился в атмосфере аргона с использованием стандартной техники Шленка. В двугорлую колбу, снабженную отводом под вакуум и септой, помещали комплекс (S)-(6)н (1.5 г, 2.344 ммоль), сухой ДМФА (40 мл), трет-бутилат калия (315 мг, 2.813 ммоль, 1.2 экв). Раствор мгновенно темнел, приобретал фиолетовую окраску. Через 30 минут добавляли $\text{PhNEt}_2 \cdot \text{HCl}$ (522.3 мг, 2.816 ммоль). Фиолетовая окраска при этом сменялась на красную. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток выливали в раствор хлорида натрия. Органические вещества экстрагировали этилацетатом (4x30 мл). Органические фракции объединяли, промывали раствором хлорида натрия, высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). В результате получали комплекс 7 (1.4 г, 93%, α - β : β - γ = 1.5:1).

Чистый β - γ -изомер комплекса 7 был получен путем перекристаллизации из толуола.



HRMS (ESI): m/z 640.1582 ($\text{M}+\text{H}^+$, 640.1588 вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{NiO}_7$).

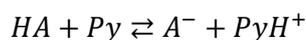
ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.19 (д, $^3\text{J} = 8.6$ Гц, 1H (H-8)), 8.10-8.05 (м, 2H (H-17,21)), 7.52 (тд, $^3\text{J} = 7.5$, $^4\text{J} = 0.9$ Гц, 1H (H-19)), 7.46 (тт, $^3\text{J} = 7.5$, $^4\text{J} = 1.3$ Гц, 1H (H-25)), 7.40-7.32 (м, 2H (H-18,20)), 7.25-7.13 (м, 4H (H-7,24,26,27)), 7.13 (д, $^3\text{J} = 8.0$ Гц, 1H (H-28)), 6.91-6.87 (м, 1H (H-23)), 6.67-6.63 (м, 2H (H-5,6)), 5.06 (д, $^3\text{J} = 8.0$ Гц, 1H (H-2)), 4.40 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.78 (с, 3H (H-31)), 3.67-3.55 (м, 2H (H-13,14)), 3.54 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.52-3.46 (м, 1H (H-11)), 3.49 (с, 3H (H-33)), 2.81-2.71 (м, 1H (H-12)), 2.56-2.43 (м, 1H (H-12)), 2.18-2.04 (м, 2H (H-13,14)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.95 (C-10), 174.17 (C-1), 173.63 (C-3), 163.92, 163.90 (C-30,32), 143.16 (C-28), 142.88 (C-9), 133.92 (C-16), 133.77 (C-5), 133.56 (C-22), 132.88 (C-7), 131.62 (C-17,21), 129.80 (C-25), 129.21, 129.10, 129.06 (C-19,24,26), 129.01 (C-18,20), 128.17 (C-

29), 127.25 (C-23), 126.61 (C-27), 125.51 (C-4), 124.05 (C-8), 120.90 (C-6), 70.37 (C-11), 70.24 (C-2), 63.50 (C-15), 57.79 (C-14), 52.86 (C-31), 52.40 (C-33), 30.76 (C-12), 24.00 (C-13).

Определение pK_a комплекса 7

Для определения pK_a комплекса 7 (в дальнейшем в тексте обозначен HA) использовали равновесие между кислотой HA и основанием пиридином в ДМСО.



$$K = \frac{[PyH^+][A^-]}{[HA][Py]} = \frac{K_a(HA)}{K_a(PyH^+)} \quad (1)$$

Предполагая отсутствие протонирования растворителя, $[PyH^+] = [A^-]$. Таким образом, выражение для константы кислотности имеет вид:

$$K_a(HA) = K_a(PyH^+) \frac{[A^-]^2}{[HA][Py]} \quad (2)$$

$$pK_a(PyH^+) = 3.4 [146]$$

Равновесные концентрации для расчета по уравнению 2 измеряли следующим образом. К раствору HA (2 мл, $2.35 \cdot 10^{-4}$ М) в ДМСО порциями добавляли раствор пиридина в ДМСО (23.5 мМ). UV-vis-спектры записывали для исходного раствора и после добавления каждой порции пиридина. В конце добавляли избыток метилата натрия, чтобы обеспечить полное депротонирование HA . Постепенно появлялся новый интенсивный пик (при 519 нм), соответствующий поглощению аниона A^- . Поглощение раствора при длине волны 519 нм использовали для измерения pK_a .

Сначала определяли коэффициенты экстинкции при 519 нм как для HA , так и для A^- по спектрам исходного раствора и раствора полностью депротонированного комплекса. Были получены следующие значения: $\varepsilon_{HA} = 438 \frac{\text{л}}{\text{моль} \cdot \text{см}}$ и $\varepsilon_{A^-} = 4673 \frac{\text{л}}{\text{моль} \cdot \text{см}}$, их использованы для определения равновесных концентраций HA , A^- и пиридина в растворе.

HA и A^- вносят следующий вклад в полосу поглощения при 519 нм:

$$A = l(\varepsilon_{HA}[HA] + \varepsilon_{A^-}[A^-]) \quad (3)$$

$$[A^-] + [HA] = c_0 \frac{V_0}{V_0 + V_{Py}} \quad (4)$$

Преобразуя выражения (3) и (4), получаем выражение для концентрации $[HA]$:

$$[HA] = \left(\varepsilon_{A^-} c_0 \frac{V_0}{V_0 + V_{Py}} - \frac{A}{l} \right) (\varepsilon_{A^-} - \varepsilon_{HA})^{-1}$$

$$[A^-] = c_0 \frac{V_0}{V_0 + V_{Py}} - [HA]$$

$$[Py] = c_{Py} \frac{V_{Py}}{V_0 + V_{Py}} - [PyH^+] = c_{Py} \frac{V_{Py}}{V_0 + V_{Py}} - [A^-]$$

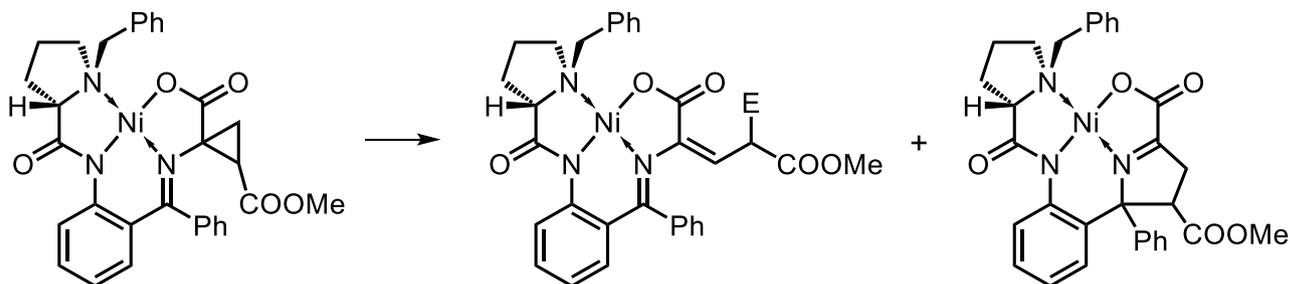
Полученные данные представлены в таблице.

Объем добавленного раствора пиридина, V_{Py} , мл	Поглощение при 519 нм	$[HA]$, М	$[A^-]$, М	$[Py]$, М	K_a	pK_a
0	0.103	2.35E-04	0.00E+00	0.00E+00		
0.01	0.107	2.33E-04	1.07E-06	1.16E-04	1.68E-08	7.8
0.02	0.181	2.14E-04	1.87E-05	2.14E-04	3.03E-06	5.5
0.03	0.197	2.09E-04	2.26E-05	3.25E-04	2.99E-06	5.5
0.04	0.232	1.99E-04	3.09E-05	4.30E-04	4.44E-06	5.4
0.05	0.275	1.88E-04	4.12E-05	5.32E-04	6.76E-06	5.2
0.06	0.303	1.80E-04	4.79E-05	6.37E-04	7.97E-06	5.1
0.07	0.337	1.71E-04	5.61E-05	7.39E-04	9.91E-06	5.0
0.08	0.362	1.64E-04	6.21E-05	8.42E-04	1.11E-05	5.0
0.09	0.385	1.57E-04	6.76E-05	9.44E-04	1.23E-05	4.9
0.1	0.38	1.57E-04	6.66E-05	1.05E-03	1.07E-05	5.0
0.11	0.386	1.55E-04	6.81E-05	1.16E-03	1.03E-05	5.0
0.12	0.377	1.56E-04	6.61E-05	1.26E-03	8.84E-06	5.1
Избыток MeONa	1.036	0	2.22E-04			

Усреднение всех измеренных значений (кроме 7,8) дает окончательное значение pK_a комплекса **7**:

$$pK_a (\text{комплекс } \mathbf{7}) = 5.1$$

4.9. Восстановительное раскрытие комплекса (*S,цис*)-(**1**)_н с последующими реакциями с электрофилами

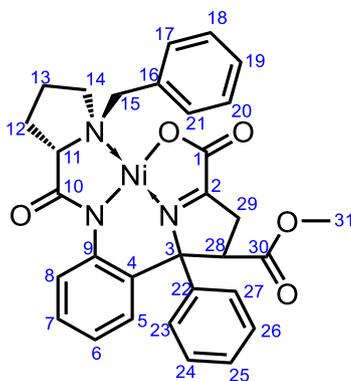


Раствор Bu_4NBF_4 (10 мл 0.09 М) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли комплекс (*S,цис*)-(**1**)_н (60 мг, 0.1 ммоль). Потенциостатический электролиз ($E = -1.70 \text{ В vs. Ag/AgCl, KCl}_{(\text{нас.})}$) раствора, деаэрированного током аргона, проводили с использованием стеклоуглеродной пластины в качестве рабочего электрода и железной проволоки в качестве противоиэлектрода. В ходе электролиза цвет раствора менялся от красного до темно-фиолетового. После пропускания через раствор заряда 10 Кл (1 F/моль комплекса **1**) к реакционной смеси добавляли раствор уксусной кислоты (13 мкл, 0.2 ммоль) или MeI (64 мкл, 1 ммоль) в ДМФА (1 мл). Затем реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции промывали раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли колоночной хроматографией, используя следующие элюенты: $\text{CHCl}_3/\text{AcMe} = 5:1$ (в эксперименте с AcOH в качестве электрофильной добавки), $\text{CCl}_4/i\text{-PrOH} = 10:1$ (в эксперименте с добавкой MeI). После выпаривания растворителя и сушки в вакууме были выделены следующие комплексы:

После протонирования: комплекс **9** (10 мг, 20%), комплекс **10** в виде единственного диастереомера **1** (10 мг, 20%).

После метилирования: комплекс **11** (25 мг, 42%), комплекс **10** в виде единственного диастереомера **1** (15 мг, 25%).

Электролиз в присутствии AcCl позволяет получить комплекс **10** в виде двух диастереомеров ($dr = 1:1$) с общим выходом 40%.



Комплекс **10**, диастереомер 1:

HRMS (ESI): m/z 582.1534 ($M+H^+$, 582.1533 вычислено для $C_{31}H_{30}N_3NiO_5$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.00-7.95 (м, 2H (H-17,21)), 7.91-7.86 (м, 2H (H-8,24)), 7.51-7.47 (м, 3H (H-18,19,20)), 7.29-7.21 (м, 4H (H-5,7,25,26)), 7.14 (дд, $^3J = 8.2$ Гц, $^3J = 6.9$ Гц 1H (H-6)), 7.01-6.95 (м, 2H (H-23,27)), 4.26-4.15 (м, 2H (H-14,28)), 3.95 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 3.70-3.53 (м, 2H (H-11,29)), 3.28 (с, 3H (H-31)), 3.07 (дд, $^3J = 20.3$ Гц, $^3J = 9.7$ Гц, 1H (H-29)), 3.03-2.97 (м, 1H (H-14)), 2.95 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 2.27-2.18 (м, 1H (H-13)), 2.04-1.86 (м, 3H (H-12,12,13)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 179.04 (C-10), 177.03 (C-2), 169.31 (C-30), 166.75 (C-1), 142.12 (C-22), 136.97 (C-9), 133.58 (C-16), 131.43 (C-17,21), 131.26 (C-4), 129.34, 129.31 (C-18,19,20), 128.77, 128.72, 128.66 (C-5,7,25,26), 127.48 (C-24), 126.54 (C-8), 126.22 (C-23,27), 122.76 (C-6), 79.36 (C-3), 68.32 (C-11), 59.60 (C-15), 57.94 (C-14), 53.72 (C-28), 52.53 (C-31), 36.22 (C-29), 27.43 (C-13), 22.20 (C-12).

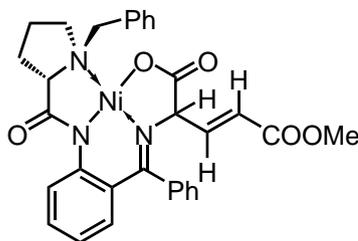
Комплекс **10**, диастереомер 2:

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.25-8.21 (м, 2H (H-17,21)), 7.75-7.70 (м, 2H (H-23,27)), 7.46-7.26 (м, 7H (H-8,18,19,20,24,25,26)), 7.15 (дд, $^3J = 7.7$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, 1H (H-5)), 6.98-6.93 (м, 1H (H-7)), 6.88 (тд, $^3J = 7.5$ Гц, $^4J = 1.4$ Гц, 1H (H-6)), 4.30 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 1H (H-15)), 3.88 (дд, $^3J = 5.9$, 1.5 Гц, 1H (H-28)), 3.80-3.66 (м, 1H (H-13)), 3.58 (с, 3H (H-31)), 3.57-3.46 (м, 2H (H-14,15)), 3.33 (дд, $^3J = 10.4$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, 1H (H-11)), 2.88 (дд, $^2J = 19.1$ Гц, $^3J = 1.5$ Гц, 1H (H-29)), 2.82 (дд, $^2J = 19.1$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц, 1H (H-29)), 2.50-2.34 (м, 2H (H-12)), 2.33-2.23 (м, 1H (H-13)), 2.23-2.13 (м, 1H (H-14)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 179.34 (C-10), 178.59 (C-2), 171.82 (C-30), 166.69 (C-1), 139.46 (C-22), 139.37 (C-9), 133.66 (C-16), 131.54 (C-17,21), 130.42 (C-4), 129.38 (C-19), 129.33 (C-18,20), 129.19 (C-24,26), 128.46 (C-25), 127.37 (C-7), 126.74 (C-8), 125.44 (C-5,23,27), 122.29

(C-6), 77.80 (C-3), 71.75 (C-11), 63.36 (C-15), 57.84 (C-14), 56.52 (C-28), 52.56 (C-31), 36.96 (C-29), 30.55 (C-12), 24.66 (C-13).

Комплекс 9:

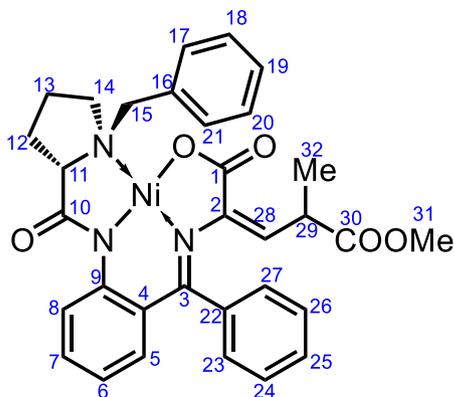


HRMS (ESI): m/z 582.1541 ($M+H^+$, 582.1533 вычислено для $C_{31}H_{30}N_3NiO_5$).

Вещество было получено в виде смеси стерео- и региоизомерных алкенов, в которой основным был β - γ -транс-изомер. Характеристичные сигналы в спектре ЯМР приведены ниже:

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): (характеристичные сигналы): 7.02 (дд, $^3J = 15.7, 5.7$ Гц, 1H), 6.25 (дд, $^3J = 15.7, ^4J = 1.6$ Гц, 1H), 4.62 (дд, $^3J = 5.1, ^4J = 1.6$ Гц, 1H), 3.77 (с, 3H).

Комплекс 11:



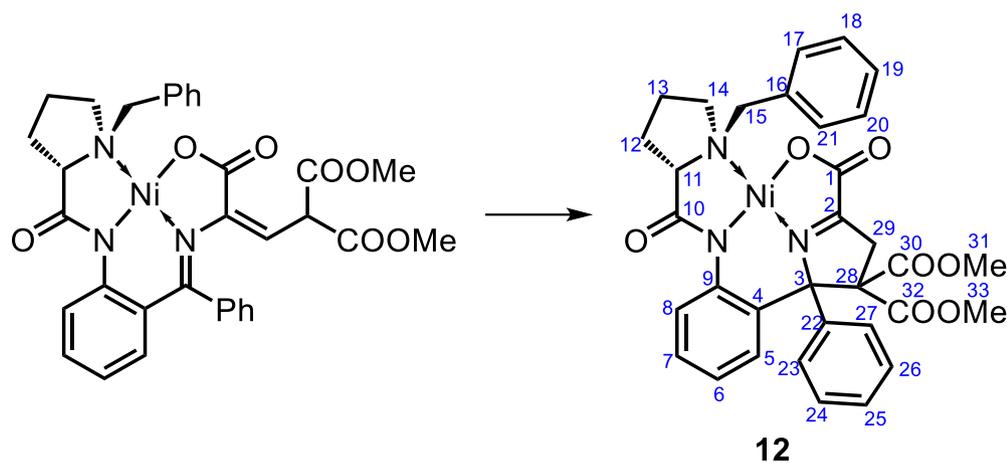
HRMS (ESI): m/z 596.1690 ($M+H^+$, 596.1690 вычислено для $C_{32}H_{32}N_3NiO_5$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.12-8.07 (м, 3H (H-8,17,21)), 7.47-7.39 (м, 3H (H-23,24,26)), 7.34-7.29 (м, 2H (H-18,20)), 7.18-7.10 (м, 4H (H-7,19,25,27)), 6.89 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, 1H (H-5)), 6.70 (ддд, $^3J = 8.3, 7.0$ Гц, $^4J = 1.2$ Гц, 1H (H-6)), 5.02 (д, $^3J = 10.3$ Гц, 1H (H-28)), 4.36-4.27 (м, 2H (H-15,29)), 3.90-3.77 (м, 1H (H-13)), 3.64 (с, 3H (H-31)), 3.48-3.43 (м, 1H (H-11)), 3.40 (д, $^3J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 2.78-2.69 (м, 1H (H-12)), 2.63-2.45 (м, 2H (H-12,14)), 2.25-2.16 (м, 1H (H-13)), 2.11-2.03 (м, 1H (H-14)), 0.74 (д, $^3J = 7.1$ Гц, 3H (H-32)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.25 (C-10), 174.26 (C-30), 168.97 (C-1), 167.71 (C-3), 143.46 (C-9), 140.74 (C-2), 135.08 (C-22), 134.09 (C-5), 133.65 (C-16), 132.95 (C-7), 131.49

(C-17,21), 131.35 (C-28), 129.85 (C-24,26), 129.15 (C-25), 129.11 (C-27), 129.07 (C-18,20), 128.97 (C-19), 128.87 (C-23), 127.02 (C-4), 123.67 (C-8), 120.83 (C-6), 70.75 (C-11), 63.04 (C-15), 57.53 (C-14), 52.14 (C-31), 36.16 (C-29), 30.82 (C-12), 24.14 (C-13), 17.28 (C-32).

4.10. Изомеризация комплекса **7** в циклический комплекс **12**.

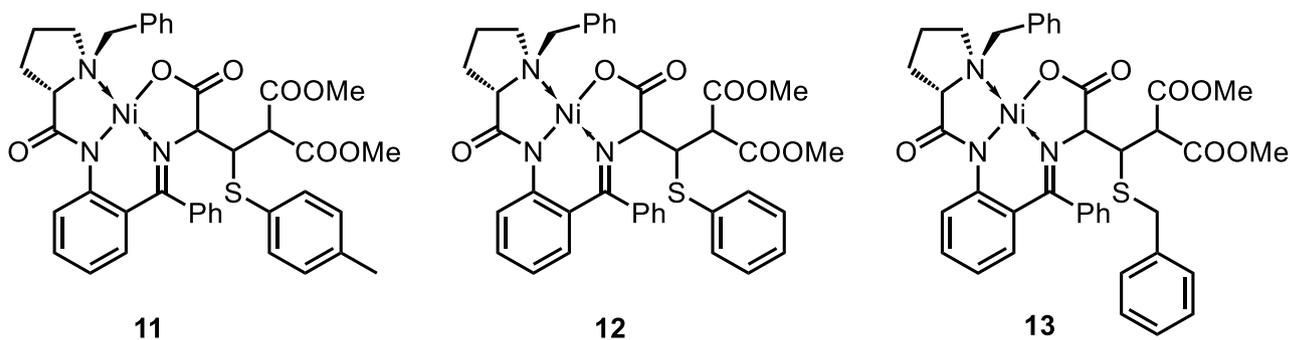


В виалу объемом 4 мл помещали комплекс **7** (50 мг, 0.078 ммоль). Добавляли ацетонитрил (1 мл), (MeO)₂POH (17.2 мг, 0.156 ммоль, 2 экв.). Раствор продували аргоном, добавляли триэтиламин (4 мг, 0.04 ммоль, 0.5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение суток, затем при 80°C еще двое суток. Затем растворитель упаривали. Остаток очищали хроматографически (элюент: хлороформ/ацетон = 5:1). В результате получали комплекс **12** (30 мг, 60%).

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.16-8.11 (м, 2H (H-17,21)), 7.67 (дд, ³J = 8.0, ⁴J = 1.5 Гц, 1H (H-5)), 7.44-7.38 (м, 2H (C-18,20)), 7.36-7.28 (м, 4H (H-19,23,24,26)), 7.22 (дд, ³J = 8.3, ⁴J = 1.3 Гц, 1H (H-8)), 7.07-6.99 (м, 3H (H-7,25,27)), 6.95 (ддд, ³J = 8.0, 7.3, ⁴J = 1.3 Гц, 1H (H-6)), 4.22 (д, ²J = 12.5 Гц, 1H (H-15)), 3.83 (д, ²J = 20.3 Гц, 1H (H-29)), 3.54 (с, 3H (H-31)), 3.43 (д, ²J = 12.6 Гц, 1H (H-15)), 3.37 (с, 3H (H-33)), 3.37-3.31 (м, 1H (H-14)), 3.17 (дд, ³J = 10.9, 5.5 Гц, 1H (H-11)), 3.14 (д, ²J = 20.3 Гц, 1H (H-29)), 2.24-2.17 (м, 1H (H-13)), 2.14-2.01 (м, 3H (H-12,12,14)), 1.80-1.71 (м, 1H (H-13)).

ЯМР ¹³C-¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 179.11 (C-10), 175.35 (C-2), 169.69 (C-30), 166.61, 166.55 (C-2,32), 140.25 (C-9), 135.80 (C-22), 133.65 (C-16), 131.43 (C-17,21), 129.32, 129.29 (C-19,23), 129.21 (C-18,20), 128.95 (C-4), 128.75 (C-24,26), 127.73 (C-7), 127.18 (C-25,27), 127.10 (C-8), 126.75 (C-5), 122.01 (C-6), 81.82 (C-3), 71.50 (C-11), 69.45 (C-28), 62.92 (C-15), 57.88 (C-14), 53.29 (C-31), 53.12 (C-33), 42.86 (C-29), 30.41 (C-13), 24.32 (C-12).

4.11. One-pot электросинтез комплексов с цистеиновыми производными (общая методика)



Раствор Bu_4NBF_4 (10 мл 0.09 М) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли комплекс (S)-(6)н (50 мг, 0.078 ммоль) и азобензол (15 мг, 0.082 ммоль). Потенциостатический электролиз ($E = -1.50$ В vs. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$) раствора, деаэрированного током аргона, проводили с использованием стеклоуглеродной пластины в качестве рабочего электрода и железной проволоки в качестве противоиэлектрода. Цвет раствора в ходе электролиза менялся от красного до темно-фиолетового. После пропускания через раствор заряда 18 Кл (2.4 F/моль комплекса (S)-(6)н) добавляли $\text{PhNEt}_2 \cdot \text{HCl}$ (31 мг, 0.167 ммоль). После 5 мин интенсивного перемешивания добавляли RSH (0.16 ммоль) и Et_3N (метод Б) (метод А: без Et_3N ; метод Б: 7.26 мг, 0.07 ммоль Et_3N). Раствор из пространства рабочего электрода переносили в сосуд Шленка, предварительно заполненный аргоном, и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические фракции промывали раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (Элюент: $\text{CHCl}_3/\text{AcMe} = 15:1$, для дальнейшей очистки каждого диастереомера использовали смесь гексан/ $\text{AcOEt} = 1:5$). После упаривания растворителя и высушивания в вакууме были получены следующие комплексы:

Метод А:

ToI SH : комплекс **11** (32 мг, 54%, (R,S)/(R,R)=1:5), комплексы **7** (20 мг (40%)).

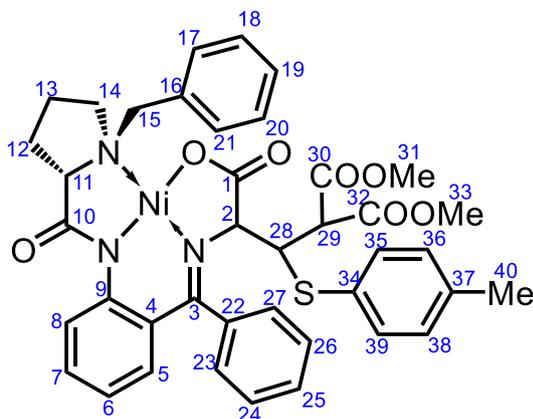
Bn SH : комплекс **13** (38 мг, 64%, (R,S)/(R,R)=1:2.6), комплексы **7** (10 мг (20%)).

Метод Б:

ToI SH : комплекс **11** (38 мг, 64%, (R,S)/(R,R)=10:1), комплекс **7** (8 мг (16%)).

Ph SH : комплекс **12** (47 мг, 88%, (R,S)/(R,R)=12:1).

ВнSH: комплекс **13** (25 мг, 42%, чистый (*R,S*)-диастереомер), комплексы **7** (24 мг (48%)) (40°C, 72 часа)



(*R,S*)-11

$[\alpha]_D^{25} = +1410$ ($c = 0.03$ г / 100 мл MeOH)

HRMS (ESI): m/z 764.1954 ($M+H^+$, 764.1935 вычислено для $C_{40}H_{40}N_3NiO_7S$), 786.1774 ($M+Na^+$, 786.1754 вычислено для $C_{40}H_{39}N_3NaNiO_7S$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.37 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 8.10-8.05 (м, 2H (H-17,21)), 7.53-7.43 (м, 4H (H-25,26,35,39)), 7.36-7.30 (м, 2H (H-18,20)), 7.25-7.11 (м, 4H (H-7,19,24,27)), 6.84-6.80 (м, 2H (H-36,38)), 6.57 (ддд, $^3J = 8.3$ Гц, $^3J = 7.0$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 6.41 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.6$ Гц, 1H (H-5)), 5.66-5.62 (м, 1H (H-23)), 4.61 (д, $^3J = 5.6$ Гц, 1H (H-2)), 4.48 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.06 (д, $^3J = 11.4$ Гц, 1H (H-29)), 3.89-3.78 (м, 1H (H-13)), 3.74 (с, 3H (H-31)), 3.71-3.64 (м, 1H (H-14)), 3.61 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.52-3.48 (м, 4H (H-11,33)), 3.41 (дд, $^3J = 11.4$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H (H-28)), 2.88-2.78 (м, 1H (H-12)), 2.54-2.41 (м, 1H (H-12)), 2.12 (с, 3H (H-40)), 2.15-2.01 (м, 2H (H-13,14)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.58 (C-10), 176.57 (C-1), 172.40 (C-3), 168.56 (C-30), 166.63 (C-32), 143.01 (C-9), 138.83 (C-37), 134.28 (C-35,39), 133.71 (C-22), 133.63 (C-5), 133.53 (C-16), 132.44 (C-7), 131.76 (C-17,21), 131.20 (C-34), 129.91 (C-36,38), 129.81 (C-25), 129.07 (C-26), 128.90 (C-19), 128.84 (C-18,20), 128.66 (C-24), 127.37 (C-23), 127.06 (C-27), 125.88 (C-4), 123.58 (C-8), 120.43 (C-6), 70.67 (C-11), 70.06 (C-2), 63.55 (C-15), 57.40 (C-14), 55.26 (C-29), 52.83 (C-31), 52.71 (C-33), 52.24 (C-28), 30.75 (C-12), 23.44 (C-13), 21.03 (C-40).

(*R,R*)-11

$[\alpha]_D^{25} = +1165$ ($c = 0.031$ г / 100 мл MeOH)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.38 (дд, $^3\text{J} = 8.8$ Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 8.01-7.96 (м, 2H (H-17,21)), 7.54-7.43 (м, 4H (H-24,25,26,27)), 7.28-7.17 (м, 5H (H-18,20,23,35,39)), 7.14 (ддд, $^3\text{J} = 8.8$ Гц, $^3\text{J} = 6.9$ Гц, $^4\text{J} = 1.7$ Гц, 1H (H-7)), 7.10-7.05 (м, 1H (H-19)), 6.99-6.95 (м, 2H (H-36,38)), 6.77 (дд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, $^4\text{J} = 1.7$ Гц, 1H (H-5)), 6.69 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, $^3\text{J} = 6.9$ Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 4.78 (дд, $^3\text{J} = 9.7$ Гц, $^3\text{J} = 4.4$ Гц, 1H (H-28)), 4.47 (д, $^3\text{J} = 4.4$ Гц, 1H (H-29)), 4.28 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.13 (д, $^3\text{J} = 9.7$ Гц, 1H (H-2)), 3.72 (с, 3H (H-31)), 3.78 (с, 3H (H-33)), 3.38 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.35-3.28 (м, 2H (H-11,14)), 3.23-3.07 (м, 1H (H-13)), 2.28 (с, 3H (H-40)), 2.26-2.16 (м, 1H (H-12)), 2.15-2.06 (м, 1H (H-12)), 2.01-1.90 (м, 2H (H-13,14)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 179.65 (C-10), 176.80 (C-1), 173.75 (C-3), 168.48 (C-30), 167.29 (C-32), 143.28 (C-9), 138.58 (C-37), 134.61 (C-5), 134.41 (C-22), 133.63 (C-35,39), 133.55 (C-16), 133.07 (C-7), 132.43 (C-34), 131.41 (C-17,21), 130.17 (C-36,38), 128.91 (C-18,20), 128.78 (C-19), 131.78, 129.67, 128.69, 128.56, 127.87 (C-23,24,25,26,27), 126.06 (C-4), 122.95 (C-8), 120.57 (C-6), 73.12 (C-2), 70.43 (C-11), 63.19 (C-15), 57.92 (C-28), 57.33 (C-14), 54.26 (C-29), 53.07 (C-31), 52.46 (C-33), 29.94 (C-12), 23.77 (C-13), 21.24 (C-40).

(R,S)-12

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1193$ (с = 0.03 г / 100 мл MeOH)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.37 (дд, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H), 8.10-8.05 (м, 2H), 7.68-7.63 (м, 2H), 7.53-7.43 (м, 2H), 7.35-7.30 (м, 2H), 7.24-7.05 (м, 5H), 7.04-6.99 (м, 2H), 6.56 (ддд, $^3\text{J} = 8.2$ Гц, $^3\text{J} = 7.0$ Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H), 6.38 (дд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, $^4\text{J} = 1.6$ Гц, 1H), 5.52-5.47 (м, 1H), 4.63 (д, $^3\text{J} = 5.7$ Гц, 1H), 4.48 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H), 4.08 (д, $^3\text{J} = 11.4$ Гц, 1H), 3.94-3.80 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.71-3.64 (м, 1H), 3.62 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H), 3.54-3.48 (м, 4H), 3.45 (дд, $^3\text{J} = 11.4$ Гц, $^3\text{J} = 5.7$ Гц, 1H), 2.91-2.81 (м, 1H), 2.57-2.44 (м, 1H), 2.17-2.03 (м, 2H).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.55, 176.58, 172.45, 168.66, 166.64, 143.03, 134.76, 134.29, 133.65, 133.53, 132.48, 131.76, 129.88, 129.22, 129.08, 128.92, 128.87, 128.63, 128.60, 127.37, 127.07, 125.82, 123.55, 120.46, 70.65, 70.01, 63.58, 57.38, 55.23, 52.90, 52.78, 52.08, 30.74, 23.48.

(R,S)-13

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1159$ (с = 0.033 г / 100 мл MeOH)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.46 (дд, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, $^4\text{J} = 1.0$ Гц, 1H), 8.10-8.03 (м, 2H), 7.57-7.48 (м, 2H), 7.44-7.37 (м, 1H), 7.34-7.10 (м, 7H), 7.06-6.97 (м, 3H), 6.65 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, $^3\text{J} = 7.0$ Гц, $^4\text{J} = 1.0$ Гц, 1H), 6.52 (дд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, $^4\text{J} = 1.5$ Гц, 1H), 6.30-6.24 (м, 1H), 4.46-4.37 (м,

2H), 4.15 (д, $^3J = 11.4$ Гц, 1H), 4.00 (д, $^2J = 11.7$ Гц), 3.80 (с, 3H), 3.60-3.51 (м, 2H), 3.44 (с, 3H), 3.41-3.29 (м, 1H), 3.18 (дд, $^3J = 11.4$, $^3J = 4.9$ Гц, 1H), 2.68-2.56 (м, 1H), 2.37-2.24 (м, 1H), 2.10-1.99 (м, 1H), 1.88-1.77 (м, 1H), 1.71-1.58 (м, 1H), 1.29-1.22 (м, 1H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.43, 176.15, 171.95, 168.41, 166.57, 143.50, 136.39, 133.93, 133.67, 132.69, 131.73, 129.89, 129.64, 129.26, 129.10, 128.83, 128.81, 127.87, 127.60, 127.22, 125.98, 123.35, 120.48, 70.85, 69.89, 63.82, 57.36, 55.00, 52.95, 52.73, 46.81, 40.79, 30.43, 23.19.

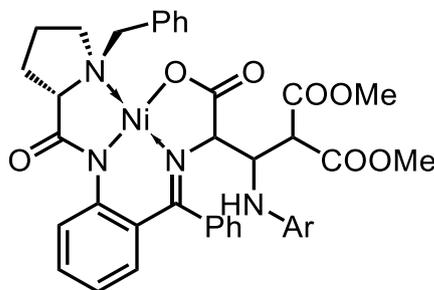
(*R,R*)-13

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1279$ (с = 0.027 г / 100 мл MeOH)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.43 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H), 8.09-8.04 (м, 2H), 7.54-7.44 (м, 2H), 7.43-7.37 (м, 1H), 7.32-7.23 (м, 1H), 7.19-7.07 (м, 5H), 6.99-6.94 (м, 2H), 6.75-6.66 (м, 2H), 4.52-4.38 (м, 3H), 4.19 (д, $^3J = 7.9$ Гц), 4.01 (д, $^2J = 10.6$ Гц, 1H), 3.93 (д, $^2J = 10.6$ Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.58-3.43 (м, 7H), 2.75-2.65 (м, 1H), 2.56-2.44 (м, 1H), 2.17-2.06 (м, 2H).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.30, 176.74, 173.76, 168.52, 167.33, 143.09, 136.44, 134.50, 134.37, 133.59, 133.16, 131.49, 131.27, 129.81, 129.20, 128.99, 128.87, 128.84, 128.68, 128.56, 127.84, 127.37, 125.97, 123.04, 120.76, 72.95, 70.82, 63.62, 57.54, 54.39, 53.27, 52.55, 51.52, 41.31, 30.66, 23.91.

4.12. Синтез комплексов с β -малонилзамещенными ариламиноаланинами (общая методика)



В виалу помещали комплекс **7** (β - γ -изомер, 50 мг, 0.078 ммоль), хлористый метилен (150 мкл), анилин (0.094 ммоль, 1.2 экв). Интенсивно перемешивали, оставляли при комнатной температуре (в некоторых случаях реакционную смесь нагревали при 40°C). Через некоторое время реакционную смесь наносили на хроматографическую колонку (элюент: хлороформ/ацетон = 10:1). После удаления растворителя при пониженном давлении получали:

Анилин (время реакции: 14 дней при комнатной температуре): комплекс **16** (42.6 мг, 72%, dr 2.9:1), исходный комплекс **7** (3.8 мг, 8%), (**GlyNi**)_H (5.6 мг, 14%).

Пара-метоксианилин (время реакции: 3 часа при комнатной температуре): комплекс **17** (46.1 мг, 77%, dr 4:1), исходный комплекс **7** (8 мг, 16%), (**GlyNi**)_H (3.8 мг, 10%).

Пара-трифторметиланилин (время реакции: 7 дней при 40°C): комплекс **18** (50.3 мг, 80%, dr 4.7:1), исходный комплекс **7** (3.1 мг, 6%), (**GlyNi**)_H (3 мг, 8%).

Пара-трет-бутиланилин (время реакции: 40 часов при комнатной температуре): комплекс **19** (60.5 мг, 96%, dr 4.2:1), исходный комплекс **7** (2 мг, 4%), (**GlyNi**)_H (0%).

Орто-метиланилин (время реакции: 7 дней при комнатной температуре): комплекс **20** (40.4 мг, 69%, dr 9.7:1), исходный комплекс **7** (9.3 мг, 18%), (**GlyNi**)_H (5.4 мг, 14%).

Орто-трет-бутиланилин (время реакции: 17 дней при 40°C): комплекс **21** (14 мг, 24%, dr 14:1), исходный комплекс **7** (28.3 мг, 57%), (**GlyNi**)_H (11 мг, 28%).

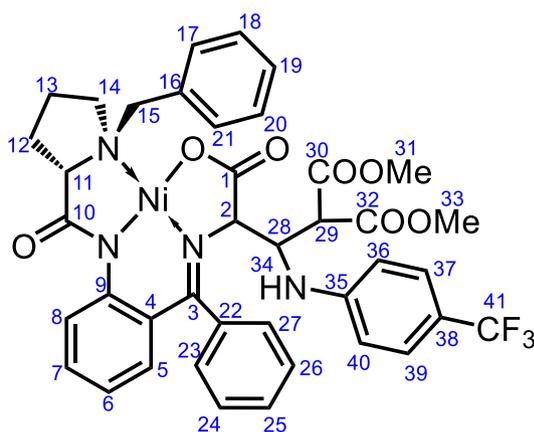
Комплекс **16**. HRMS (ESI): m/z 733.2164 ($M+H^+$, 733.2167 вычислено для $C_{39}H_{39}N_4NiO_7$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.28 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 0.9$ Гц, 1H), 8.07-8.02 (м, 2H), 7.57-7.50 (м, 1H), 7.48-7.41 (м, 1H), 7.39-7.35 (м, 1H), 7.36-7.30 (м, 1H), 7.30-7.25 (м, 2H), 7.13-7.07 (м, 3H), 6.97-6.91 (м, 2H), 4.79 (д, $^3J = 8.1$ Гц, 1H), 4.77-4.64 (м, 2H), 4.39 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H), 4.15 (д, $^3J = 5.8$ Гц, 1H), 3.65-3.60 (м, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.58-3.54 (м, 1H), 3.53 (с, 3H), 3.52-3.49 (м, 1H), 3.50-3.39 (м, 1H), 2.81-2.71 (м, 1H), 2.60-2.46 (м, 1H), 2.21-2.10 (м, 2H).

ЯМР ^{13}C -{ 1H } ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.17, 176.92, 173.62, 168.40, 167.38, 145.96, 142.61, 134.01, 133.87, 133.52, 132.74, 131.36, 129.88, 129.86, 129.06, 128.87, 128.83, 128.78, 128.70, 126.97, 126.04, 122.77, 120.50, 118.92, 115.00, 70.49, 70.44, 63.99, 57.42, 55.57, 54.59, 53.43, 52.70, 30.21, 23.64.

Комплекс **17**. HRMS (ESI): m/z 763.2270 ($M+H^+$, 763.2272 вычислено для $C_{40}H_{41}N_4NiO_8$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.28 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.0$ Гц, 1H), 8.06-8.01 (м, 2H), 7.51-7.45 (м, 1H), 7.43-7.33 (м, 2H), 7.31-7.23 (м, 3H), 7.13-7.03 (м, 3H), 6.61 (ддд, $^3J = 8.1$, 6.8, $^4J = 1.0$ Гц, 1H), 6.57-6.49 (м, 3H), 6.35-6.29 (м, 2H), 4.79 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 1H), 4.55 (д, $^3J = 11.5$ Гц, 1H), 4.45-4.38 (м, 1H), 4.38 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H), 4.12 (д, $^3J = 5.8$ Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.63 (с, 3H), 3.57 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H), 3.53 (с, 3H), 3.52-3.48 (м, 1H), 3.47-3.33 (м, 1H), 2.79-2.68 (м, 1H), 2.58-2.44 (м, 1H), 2.21-2.06 (м, 3H).

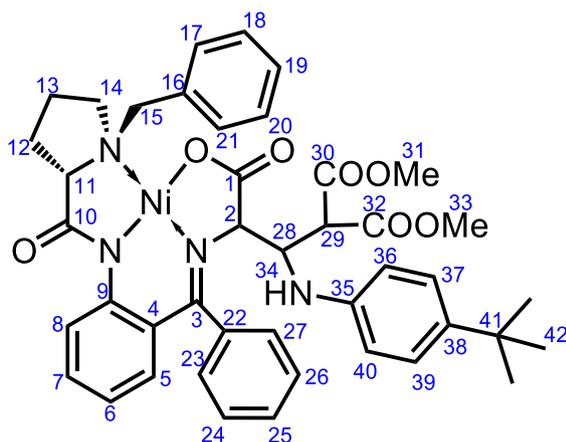
Комплекс **18**.

HRMS (ESI): m/z 801.2044 ($M+H^+$, 801.2041 вычислено для $C_{40}H_{38}F_3N_4NiO_7$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.29 (дд, $^3J = 8.8$, $^4J = 1.0$ Гц, 1H (H-8)), 8.06-8.02 (м, 2H (H-17,21)), 7.60-7.54 (м, 1H (H-24)), 7.47-7.41 (м, 2H (H-23,26)), 7.36-7.31 (м, 1H (H-25)), 7.30-7.25 (м, 2H (H-18,20)), 7.19-7.15 (м, 2H (H-37,39)), 7.15-7.07 (м, 3H (7,19,27)), 6.64 (ддд, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.0$ Гц, 1H (H-6)), 6.57 (дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.6$ Гц, 1H (H-5)), 6.34-6.29 (м, 2H (H-36,40)), 5.23 (д, $^3J = 11.1$ Гц, 1H (H-34)), 4.88 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H (H-29)), 4.56 (ддд, $^3J = 11.1$, 8.9, 5.6 Гц, 1H (H-28)), 4.38 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 4.12 (д, $^3J = 5.6$ Гц, 1H (H-2)), 3.65-3.60 (м, 1H (H-14)), 3.59 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 3.58 (с, 3H (H-31)), 3.56 (с, 3H (H-33)), 3.53 (дд, $^3J = 11.0$, 5.9 Гц, 1H (H-11)), 3.47-3.33 (м, 1H (H-13)), 2.78-2.68 (м, 1H (H-12)), 2.58-2.45 (м, 1H (H-12)), 2.20-2.09 (м, 2H (H-13,14)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.34 (C-10), 177.02 (C-1), 174.17 (C-3), 168.36 (C-32), 167.16 (C-30), 148.86 (C-35), 142.85 (C-9), 134.16 (C-5), 133.95 (C-22), 133.67 (C-16), 133.13 (C-7), 131.46 (C-17,21), 130.17 (C-26), 129.37 (C-24), 128.99 (C-18,20,25), 128.96 (C-19), 128.80 (C-23), 127.05 (C-27), 126.28 (кв, $^3J_{C-F} = 3.7$ Гц (C-37,39)), 125.97 (C-4), 124.69 (кв, $^1J_{C-F} = 270.6$ Гц (C-41)), 122.91 (C-8), 120.71 (C-6), 120.57 (кв, $^2J_{C-F} = 32.4$ Гц (C-38)), 114.32 (C-36,40), 70.59 (C-11), 70.12 (C-2), 64.30 (C-15), 57.63 (C-14), 54.68 (C-29), 54.30 (C-28), 53.79 (C-33), 52.95 (C-31), 30.30 (C-12), 23.74 (C-13).

ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$ δ , м.д.): 61.3 (с).

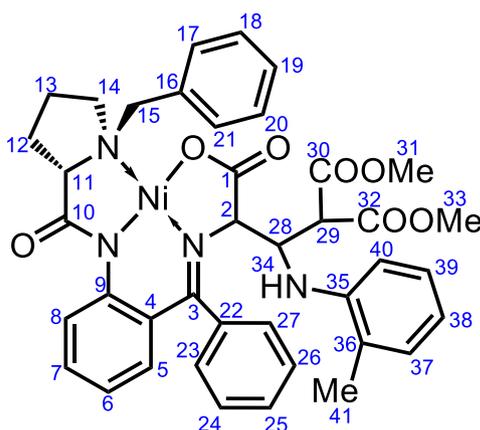
Комплекс **19**.

HRMS (ESI): m/z 789.2789 ($M+H^+$, 789.2793 вычислено для $C_{43}H_{46}N_4NiO_7$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.29 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 8.06-8.01 (м, 2H (H-17,21)), 7.58-7.48 (м, 1H), 7.44-7.38 (м, 2H), 7.33-7.23 (м, 3H (H-18,20, H_{Ar})), 7.20-7.04 (м, 3H), 6.97-6.91 (м, 2H (H-36,40)), 6.61 (ддд, $^3J = 8.2$, 6.9, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 6.54 (дд, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-5)), 6.31-6.26 (м, 2H (H-37,39)), 4.80 (д, $^3J = 8.6$ Гц, 1H (H-29)), 4.65 (д, $^3J = 11.7$ Гц, 1H (H-34)), 4.54 (ддд, $^3J = 11.7$, 8.6, 5.8 Гц, 1H (H-28)), 4.39 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.12 (д, $^3J = 5.8$ Гц, 1H (H-2)), 3.66-3.62 (м, 1H (H-14)), 3.61 (с, 3H (H-31)), 3.58 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.52 (с, 3H (H-33)), 3.51-3.41 (м, 2H (H-11,13)), 2.80-2.69 (м, 1H (H-12)), 2.58-2.45 (м, 1H (H-12)), 2.20-2.07 (м, 2H (H-13,14)), 1.23 (с, 9H (H-42)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.33 (C-10), 177.04 (C-1), 173.62 (C-3), 168.60 (C-32), 167.53 (C-30), 143.64 (C-четв $_{Ar}$), 142.72 (C-четв $_{Ar}$), 141.96 (C-четв $_{Ar}$), 134.09 (C-5), 133.97 (C-четв $_{Ar}$), 133.71 (C-четв $_{Ar}$), 132.79 (C- H_{Ar}), 131.48 (C-17,21), 129.92 (C- H_{Ar}), 129.23 (C- H_{Ar}), 128.98 (C- H_{Ar}), 128.94 (C-18,20), 128.88 (C- H_{Ar}), 128.70 (C- H_{Ar}), 127.07 (C- H_{Ar}), 126.17 (C-четв), 125.72 (C-36,40), 122.84 (C-8), 120.56 (C-6), 115.53 (C-37,39), 70.63 (C-11), 70.24 (C-2), 64.16 (C-15), 57.59 (C-14), 56.21 (C-28), 54.79 (C-29), 53.56 (C-33), 52.80 (C-31), 33.95 (C-41), 31.61 (C-42), 30.32 (C-12), 23.73 (C-13).

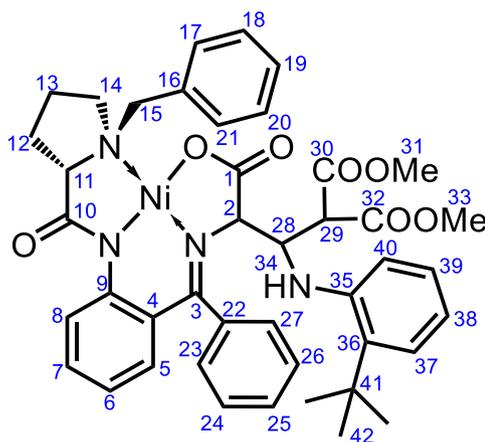
Комплекс 20.



HRMS (ESI): m/z 747.2323 ($M+H^+$, 747.2323 вычислено для $C_{40}H_{41}N_4NiO_7$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.30 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.0$ Гц, 1H (H-8)), 8.07-8.02 (м, 2H (H-17,21)), 7.59-7.50 (м, 2H (H-24,26)), 7.46-7.35 (м, 2H (H-23,25)), 7.31-7.25 (м, 2H (H-18,20)), 7.19-7.15 (м, 1H (H-27)), 7.15-7.07 (м, 2H (H-7,19)), 6.90-6.85 (м, 1H (H-37)), 6.77-6.71 (м, 1H (H-39)), 6.63 (дд, $^3J = 8.2$, 6.8, $^4J = 1.0$ Гц, 1H (H-6)), 6.58 (дд, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.8$ Гц, 1H (H-5)), 6.52 (тд, $^3J = 7.3$, $^4J = 0.7$ Гц, 1H (H-38)), 6.06-6.00 (м, 1H (H-40)), 4.93 (д, $^3J = 7.9$ Гц, 1H (H-29)), 4.91-4.82 (м, 1H (H-28)), 4.68 (д, $^3J = 11.1$ Гц, 1H (H-34)), 4.37 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.20 (д, $^3J = 6.1$ Гц, 1H (H-2)), 3.62 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.63-3.58 (м, 1H (H-14)), 3.58 (с, 3H (H-31)), 3.56-3.50 (м, 1H (H-11)), 3.51 (с, 3H (H-33)), 3.50-3.42 (м, 1H (H-13)), 2.84-2.73 (м, 1H (H-12)), 2.62-2.48 (м, 1H (H-12)), 2.22-2.08 (м, 2H (H-13,14)), 2.01 (с, 3H (H-41)).

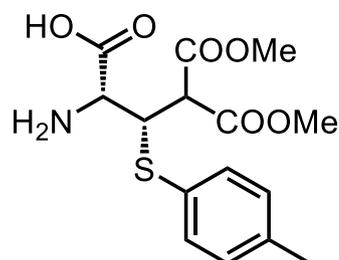
ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.22 (C-10), 176.78 (C-1), 173.72 (C-3), 168.60 (C-32), 167.55 (C-30), 143.96 (C-35), 142.75 (C-9), 134.20 (C-5,22), 133.61 (C-16), 132.90 (C-7), 131.49 (C-17,21), 130.28 (C-37), 130.06 (C-26), 129.32 (C-24), 129.25 (C-23), 128.97 (C-25), 128.94 (C-18,19,20), 127.40 (C-27), 126.81 (C-39), 126.25 (C-4), 123.72 (C-36), 122.90 (C-8), 120.65 (C-6), 118.15 (C-38), 110.84 (C-40), 70.69 (C-2), 70.66 (C-11), 64.10 (C-15), 57.41 (C-14), 54.66 (C-29), 54.38 (C-28), 53.52 (C-33), 52.78 (C-31), 30.30 (C-12), 23.78 (C-13), 17.38 (C-41).

Комплекс **21**.

HRMS (ESI): m/z 789.2789 ($M+H^+$, 789.2793 вычислено для $C_{43}H_{46}N_4NiO_7$).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.38 (дд, $^3J = 8.7$, 0.8 Гц, 1H (H-8)), 8.07-8.01 (м, 2H (H-17,21)), 7.57-7.41 (м, 4H (H-24,25,26,27)), 7.33-7.27 (м, 2H (H-18,20)), 7.22-7.17 (м, 1H (H-23)), 7.17-7.07 (м, 3H (H-7,19,37)), 6.77-6.71 (м, 1H (H-39)), 6.68-6.63 (м, 1H (H-6)), 6.61 (дд, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.8$ Гц, 1H (H-5)), 6.56-6.51 (м, 1H (H-38)), 5.83 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 1H (H-40)), 5.26-5.20 (м, 2H (H-29,34)), 4.83-4.75 (м, 1H (H-28)), 4.33 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 4.23 (д, $^3J = 5.2$ Гц, 1H (H-2)), 3.70-3.64 (м, 1H (H-14)), 3.61 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 3.59 (с, 3H (H-31)), 3.53 (дд, $^3J = 11.0$, 5.9 Гц, 1H (H-11)), 3.47 (с, 3H (H-33)), 3.44-3.32 (м, 1H (H-13)), 2.81-2.71 (м, 1H (H-12)), 2.58-2.45 (м, 1H (H-12)), 2.20-2.04 (м, 2H (H-13,14)), 1.29 (с, 9H (H-42)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.46 (C-10), 177.13 (C-1), 174.45 (C-3), 169.03 (C-30), 167.22 (C-32), 143.60 (C-35), 142.92 (C-9), 134.35, 134.23 (C-5,16,36), 133.77 (C-22), 133.12 (C-7), 131.51 (C-17,21), 130.24, 129.62, 129.11 (C-24,25,26,27), 129.00 (C-18,19,20), 127.04 (C-23), 126.73 (C-39), 126.44 (C-37), 126.07 (C-4), 122.84 (C-8), 120.69 (C-6), 117.52 (C-38), 111.55 (C-40), 70.78 (C-11), 70.60 (C-2), 64.36 (C-15), 57.63 (C-14), 55.23 (C-29), 53.72 (C-31), 52.89 (C-28,33), 34.24 (C-41), 30.29 (C-12), 30.06 (C-42), 23.71 (C-13).

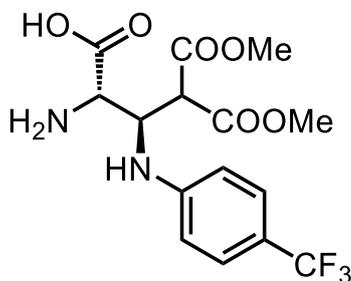
4.13. Выделение β -малонилзамещенного толилцистеина

В круглодонную колбу помещали комплекс (*R,S*)-**11** (200 мг, 0.262 ммоль), ТГФ (4 мл), бензилтиол (33 мг, 0.266 ммоль), соляную кислоту (4 М, 1 мл). Реакционную смесь

нагревали до 60°C до превращения исходной красной окраски раствора в желтую. После этого добавляли динатриевую соль ЭДТА дигидрат (98 мг, 0.263 ммоль). Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку по каплям добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната аммония до pH 6 (свели по индикаторной бумаге). Выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали хлороформом, дистиллированной водой. В результате получена аминокислота (*R,S*)-**22** (7 мг, 8%). Для снятия спектров ЯМР в образец добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мкл).

ЯМР ^1H (DMSO- d_6 δ , м.д.): 8.64 (ушир. с, 3H), 7.35-7.30 (м, 2H), 7.21-7.15 (м, 2H), 4.35 (д, $^3\text{J} = 11.3$ Гц, 1H), 4.16 (дд, $^3\text{J} = 11.3, 2.1$ Гц, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.66 (д, $^3\text{J} = 2.1$ Гц, 1H), 3.63 (с, 3H), 2.29 (с, 3H).

4.14. Выделение β -малонилзамещенного паратрифторметилфениламиноаланина



В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали комплекс **18** (250 мг, 0.312 ммоль), ТГФ (4 мл), соляную кислоту (4 М, 1 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C до превращения красной окраски в желтую. Затем остужали, добавляли динатриевую соль ЭДТА дигидрата (120 мг, 0.322 ммоль). Растворитель удаляли при пониженном давлении. К оставшемуся остатку добавляли хлороформ (1.5 мл), насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до pH 6 (свели по индикаторной бумаге). Выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали хлороформом. В результате получен β -малонилзамещенный паратрифторметилфениламиноаланин (*S,R*)-**23** (39 мг, 36%). Стереоиндуктор (*S*)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]-бензофенон был выделен с количественным выходом.

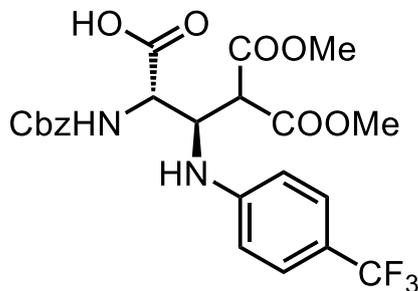
Спектры ЯМР аминокислоты регистрировали в присутствии CF_3COOH .

ЯМР ^1H (DMSO- d_6 δ , м.д.): 8.59 (ушир. с, 2H (H-3)), 7.45-7.38 (м, 2H (H-12,16)), 6.79-6.73 (м, 2H (H-13,15)), 6.57 (д, $^3\text{J} = 11.1$ Гц, 1H (H-10)), 4.90 (тд, $^3\text{J} = 10.7, 3.5$ Гц, 1H (H-4)), 4.31 (ушир. с, 1H (H-2)), 4.08 (д, $^3\text{J} = 10.5$ Гц, 1H (H-5)), 3.68 (с, 3H (H-7)), 3.35 (с, 3H (H-9)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 δ , м.д.): 168.86 (C-1), 167.28 (C-6), 166.81 (C-8), 149.56 (C-11), 126.27 (кв, $^3J = 3.8$ Гц (C-13,15)), 125.08 (кв, $^1J = 270.1$ Гц (C-17)), 117.59 (кв, $^2J = 31.8$ Гц (C-14)) 112.71 (C-12,16), 54.92 (C-2), 53.24 (C-5), 52.92 (C-7), 52.50 (C-9), 51.62 (C-4).

ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6 δ , м.д.): -59.36 (с).

Введение защитной группы для амино-группы аминокислоты.



Смесь аминокислоты и гидрохлорида лиганда (70% аминокислоты + 30% гидрохлорида лиганда, 20 мг, 0.053 ммоль) помещали в виалу. Реакционную смесь деаэрировали, добавляли абсолютный ТГФ (0.5 мл). Реакционную смесь охлаждали до -20°C . Затем добавляли бензилхлорформат (CbzCl, 8.6 мкл, 0.06 ммоль), триэтиламин (8.1 мкл, 0.06 ммоль). Смесь отогревали до комнатной температуры, видимых изменений не было. При комнатной температуре добавляли еще триэтиламин (8.1 мкл, 0.06 ммоль), бензилхлорформат (CbzCl, 8.6 мкл, 0.06 ммоль). Раствор пожелтел. Через 30 минут реакционную смесь выливали в раствор соляной кислоты (0.1 М). Органические вещества экстрагировали хлористым метиленом. Органические фракции объединяли, высушивали безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографически (элюент: хлористый метилен). В результате получали: бензил (пара-(трифторметил)фенил)карбамат (7 мг, 64%), Cbz-защищенную аминокислоту (*S,R*)-**24** (4 мг, 21%).

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.61-8.50 (ушир. с, 1H), 7.60-7.54 (м, 2H), 7.54-7.48 (м, 2H), 7.43-7.29 (м, 5H), 6.79-6.66 (м, 2H), 5.96-8.59 (м, 1H), 4.94-4.83 (м, 1H), 4.78-4.71 (м, 1H), 4.71-4.64 (м, 1H), 4.00-3.93 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.57 (с, 3H).

5. 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.

6. Список литературы

1. Lawitz E., Gane E., Pearlman B., Tam E., Ghesquiere W., Guyader D., Alric L., Bronowicki J.-P., Lester L., Sievert W., Ghalib R., Balart L., Sund F., Lagging M., Dutko F., Shaughnessy M., Hwang P., Howe A.Y.M., Wahl J., Robertson M., Barr E., Haber B. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous. // *Lancet*. – 2015. – V. 385. – №9973. – P. 1075–1086.
2. Lawitz E.J., O’Riordan W.D., Asatryan A., Freilich B.L., Box T.D., Overcash J.S., Lovell S., Ng T.I., Liu W., Campbell A., Lin C.W., Yao B., Kort J. Potent Antiviral Activities of the Direct-Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 with Three-Day Monotherapy for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – V. 60. – №3. – P. 1546–1555.
3. Kowdley K. V, Lawitz E., Poordad F., Cohen D.E., Nelson D.R., Zeuzem S., Everson G.T., Kwo P., Foster G.R., Sulkowski M.S., Xie W., Pilot-Matias T., Liossis G., Larsen L., Khatri A., Podsadecki T., Bernstein B. Phase 2b Trial of Interferon-free Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 1. // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370. – №3. – P. 222–232.
4. Lok A.S., Gardiner D.F., Lawitz E., Martorell C., Everson G.T., Ghalib R., Reindollar R., Rustgi V., McPhee F., Wind-Rotolo M., Persson A., Zhu K., Dimitrova D.I., Eley T., Guo T., Grasela D.M., Pasquinelli C. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – V. 366. – №3. – P. 216–224.
5. Childs-Kean L.M., Brumwell N.A., Lodl E.F. Profile of sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir in the treatment of hepatitis C. // *Infect Drug Resist.* – 2019. – V. 12. – P. 2259–2268.
6. Chen H., Zhang Z., Wang L., Huang Z., Gong F., Li X., Chen Y., Wu J.J. First clinical study using HCV protease inhibitor danoprevir to treat COVID-19 patients. // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – V. 99. – №48. – P. e23357.
7. Alamri M.A., Tahir ul Qamar M., Mirza M.U., Bhadane R., Alqahtani S.M., Muneer I., Froeyen M., Salo-Ahen O.M.H. Pharmacoinformatics and molecular dynamics simulation studies reveal potential covalent and FDA-approved inhibitors of SARS-CoV-2 main protease 3CLpro. // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2021. – V. 39. – №13. – P. 4936–4948.
8. Kevin Burgess, Kwok-Kan Ho D.M.-S. Asymmetric syntheses of 2,3-methanoamino acids. // *Synlett*. – 1994. – V. 1994. – №8. – P. 575–583.

9. Yashin N. V., Averina E.B., Sedenkova K.N., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S. Synthesis of amino acids of cyclopropylglycine series. // Russ. Chem. Bull. – 2013. – V. 62. – №4. – P. 928–952.
10. Yashin N. V. Methods for the preparation of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acids. // Rev. J. Chem. – 2018. – V. 8. – №4. – P. 373–401.
11. Sato T., Izawa K., Aceña L., Liu H., Soloshonok V. Tailor-made α -amino acids in the pharmaceutical industry: synthetic approaches to (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropane-1-carboxylic acid (vinyl-ACCA). // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – V. 2016. – №16. – P. 2757–2774.
12. Lasa M., Cativiela C. Synthesis of enantiomerically pure 1-amino-2-phenylcycloalkancarboxylic acids (cnPhe). // Synlett. – 2006. – №16. – P. 2517–2533.
13. Gracia-Vitoria J., Osante I., Cativiela C., Merino P., Tejero T. Self-Regeneration of Chirality with L-Cysteine through 1,3-Dipolar Cycloadditions between Diazoalkanes and Enantiomerically Pure Thiazolines: Experimental and Computational Studies. // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – №7. – P. 3960–3972.
14. Easton C.J., Fryer N.L., Ivory A.J., Tiekink E.R.T. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-2,3-methanovaline as the hydrochloride salts, through manipulation of the N-phthaloyl group of an (*S*)-leucine derivative for the recall of stereochemistry. // J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1. – 1998. – №22. – P. 3725–3729.
15. Aitken D.J., Royer J., Husson H.P. Asymmetric Synthesis of 2,3-Methanohomoserine: A General Approach to Chiral 2-Substituted Cyclopropane Amino Acids. // J. Org. Chem. – 1990. – V. 55. – №9. – P. 2814–2820.
16. Chinchilla R., Nájera C., García-Granda S., Menéndez-Velázquez A. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-2,3-methanovaline from (2*S*)-*N*-benzoyl-2-*tert*-butyl-4-methylene-1,3-oxazolidin-5-one. // Tetrahedron Lett. – 1993. – V. 34. – №36. – P. 5799–5802.
17. Kamiya T., Teraji T., Hashimoto M., Osamu N., Oku T. Synthesis of New β -Lactam Antibiotics. // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – V. 97. – №17. – P. 5020–5021.
18. Jiménez J.M., Casas R., Ortuño R.M. Highly efficient and stereocontrolled synthetic route to enantiopure ACC derivatives: Synthesis of (+)-*N*-benzyloxycarbonyl- γ,δ -dehydro-allo-coronamic acid methyl ester. // Tetrahedron Asymmetry. – 1994. – V. 35. – №32. – P. 5945–5948.

19. Jiménez J., Rifé J., Ortuño R.M. Enantioselective total syntheses of (–)-allo-coronamic acid, (–)-(Z)-2,3-methanohomoserine, and (2*S*,3*R*)-Cbz-cyclo-Asp-OMe. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1995. – V. 6. – №8. – P. 1849–1852.
20. Jiménez J.M., Rifé J., Ortuño R.M. Enantioselective total syntheses of cyclopropane amino acids: Natural products and protein methanologs. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 1996. – V. 7. – №2. – P. 537–558.
21. Fox M.E., Lennon I.C., Farina V. Catalytic asymmetric synthesis of ethyl (1*R*,2*S*)-dehydrocoronamate. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – №6. – P. 945–948.
22. Burgess K., Kwok-Kan H. Asymmetric Syntheses of All Four Stereoisomers of 2,3-Methanomethionine. // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – №22. – P. 5931–5936.
23. Burgess K., Ho K.K. Asymmetric syntheses of protected derivatives of ornithine- and arginine-2,3-methanologs. // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – V. 33. – №39. – P. 5677–5680.
24. Burgess K., Ho K.K., Ke C.Y. Synthesis of a Valuable Cyclopropyl Chiron for Preparations of 2,3-Methanoamino Acids. // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – №14. – P. 3767–3768.
25. Burgess K., Ke C.-Y. Large Scale Syntheses of N-Protected 2,3-Methanomethionine Stereoisomers. // *Synthesis*. – 1996. – V. 1996. – №12. – P. 1463–1467.
26. Ohsawa K., Kubota J., Ochiai S., Doi T. Stereoselective Synthesis of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid Carnosadines via Inter-intramolecular Double Alkylation with Optically Active 2-Methylaziridine Derivatives. // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – №10. – P. 7304–7313.
27. Tang W., Wei X., Yee N.K., Patel N., Lee H., Savoie J., Senanayake C.H. A practical asymmetric synthesis of isopropyl (1*R*,2*S*)-dehydrocoronamate. // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15. – №5. – P. 1207–1211.
28. Moye-Sherman D., Jin S., Ham I., Lim D., Scholtz J.M., Burgess K. Conformational preferences of RNase A C-peptide derivatives containing a highly constrained analogue of phenylalanine. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – №37. – P. 9435–9443.
29. Zhou R., Deng X., Zheng J., Shen Q., Sun X., Tang Y. Stereoselective synthesis of 1-aminocyclopropanecarboxylic acid derivatives via ylide cyclopropanation of dehydroamino acid derivatives. // *Chinese J. Chem.* – 2011. – V. 29. – №5. – P. 995–1000.

30. Davies H.M.L., Huby N.J.S., Cantrell W.R., Olive J.L. α -Hydroxy Esters as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Cyclopropanations by Rhodium(II)-Stabilized Vinylcarbenoids. // J. Am. Chem. Soc. – 1993. – V. 115. – №21. – P. 9468–9479.
31. Davies H.M.L., Kong N. Synthesis and evaluation of a novel dirhodium tetraproline catalyst containing bridging proline ligands. // Tetrahedron Lett. – 1997. – V. 38. – №24. – P. 4203–4206.
32. Davies H.M.L., Panaro S.A. Novel dirhodium tetraproline catalysts containing bridging proline ligands for asymmetric carbenoid reactions. // Tetrahedron Lett. – 1999. – V. 40. – №29. – P. 5287–5290.
33. Lindsay V.N.G., Lin W., Charette A.B. Experimental evidence for the all-up reactive conformation of chiral rhodium(II) carboxylate catalysts: Enantioselective synthesis of cis-cyclopropane α -amino acids. // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131. – №45. – P. 16383–16385.
34. Lee W.C.C., Wang D.S., Zhang C., Xie J., Li B., Zhang X.P. Asymmetric radical cyclopropanation of dehydroaminocarboxylates: Stereoselective synthesis of cyclopropyl α -amino acids. // Chem. – 2021. – V. 7. – №6. – P. 1588–1601.
35. Moreau B., Charette A.B. Expedient synthesis of cyclopropane α -amino acids by the catalytic asymmetric cyclopropanation of alkenes using iodonium ylides derived from methyl nitroacetate. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – №51. – P. 18014–18015.
36. Aggarwal V.K., Alonso E., Fang G., Ferrara M., Hynd G., Porcelloni M. Application of chiral sulfides to catalytic asymmetric aziridination and cyclopropanation with in situ generation of the diazo compound. // Angew. Chemie Int. Ed. – 2001. – V. 40. – №8. – P. 1433–1436.
37. Lou S., Cuniere N., Su B.N., Hobson L.A. Concise asymmetric synthesis of a (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid-derived sulfonamide and ethyl ester. // Org. Biomol. Chem. – 2013. – V. 11. – №39. – P. 6796–6805.
38. Subramanian P.K., Woodard R.W. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-1-amino[2,2-²H₂]cyclopropane-1-carboxylic acids. // J. Org. Chem. – 1987. – V. 52. – №1. – P. 15–18.
39. Buñuel E., Bull S.D., Davies S.G., Garner A.C., Savory E.D., Smith A.D., Vickers R.J., Watkin D.J. Asymmetric synthesis of substituted 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acids via diketopiperazine methodology. // Org. Biomol. Chem. – 2003. – V. 1. – №14. – P. 2531–2542.

40. Abellán T., Mancheño B., Nájera C., Sansano J.M. Asymmetric synthesis of α -amino acids from α,β -(Z)-didehydroamino acid derivatives with 1,2,3,6-tetrahydropyrazin-2-one structure. // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – №30. – P. 6627–6640.
41. Chinchilla R., Falvello L.R., Galindo N., Nájera C. New chiral didehydroamino acid derivatives from a cyclic glycine template with 3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one structure: Applications to the asymmetric synthesis of nonproteinogenic α -amino acids. // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – №10. – P. 3034–3041.
42. Yuen T.Y., Brown C.J., Tan Y.S., Johannes C.W. Synthesis of Chiral Alkenyl Cyclopropane Amino Acids for Incorporation into Stapled Peptides. // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – №3. – P. 1556–1566.
43. Jakubowska A., Zuchowski G., Kulig K. Cyclic sulfates as useful tools in the asymmetric synthesis of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid derivatives. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2015. – V. 26. – №21–22. – P. 1261–1267.
44. Belokon Y.N., Bulychev A.G., Vitt S. V, Struchkov Y.T., Batsanov A.S., Timofeeva T. V, Tsyryapkin V.A., Ryzhov M.G., Lysova L.A. General method of diastereo- and enantioselective synthesis of β -hydroxy- α -amino acids by condensation of aldehydes and ketones with glycine. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V. 107. – №14. – P. 4252–4259.
45. Belokon Y.N., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Moskalenko M.A., Pripadchev D.A., Khrustalev V.N., Saghiyan A.S. Asymmetric synthesis of enantiomerically and diastereoisomerically enriched 4-[F or Br]-substituted glutamic acids. // *Amino Acids*. – 2010. – V. 39. – №5. – P. 1171–1176.
46. Debache A., Collet S., Bauchat P., Danion D., Euzenat L., Hercouet A., Carboni B. Belokon's Ni(II) complex as a chiral masked glycine for the diastereoselective synthesis of 2-substituted 1-aminocyclopropane carboxylic acids. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2001. – V. 12. – №5. – P. 761–764.
47. Kawashima A., Xie C., Mei H., Takeda R., Kawamura A., Sato T., Moriwaki H., Izawa K., Han J., Aceña J.L., Soloshonok V.A. Asymmetric synthesis of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid by sequential S_N2 – S_N2' dialkylation of (*R*)-*N*-(benzyl)proline-derived glycine Schiff base Ni(II) complex. // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – №2. – P. 1051–1058.
48. Kawashima A., Shu S., Takeda R., Kawamura A., Sato T., Moriwaki H., Wang J., Izawa K., Aceña J.L., Soloshonok V.A., Liu H. Advanced asymmetric synthesis of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-

- vinylcyclopropanecarboxylic acid by alkylation/cyclization of newly designed axially chiral Ni(II) complex of glycine Schiff base. // *Amino Acids*. – 2016. – V. 48. – №4. – P. 973–986.
49. Rancourt J., Cameron D.R., Gorys V., Lamarre D., Poirier M., Thibeault D., Llinàs-Brunet M. Peptide-Based Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease: Structure-Activity Relationship at the C-Terminal Position. // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47. – №10. – P. 2511–2522.
50. Jiménez A.I., Cativiela C., Aubry A., Marraud M. B-Turn Preferences Induced By 2,3-Methanophenylalanine Chirality. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – №37. – P. 9452–9459.
51. Jiménez A.I., Cativiela C., Marraud M. A γ -turn induced by a highly constrained cyclopropane analogue of phenylalanine (c3diPhe) in the solid state. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – №28. – P. 5353–5356.
52. Zhu C. Le, Yang L.J., Li S., Zheng Y., Ma J.A. Brine-Stabilized 2,2,2-Trifluorodiazoethane and Its Application in the Synthesis of CF₃-Substituted Cyclopropane α -Amino Acids. // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – №14. – P. 3442–3445.
53. Milanole G., Couve-Bonnaire S., Bonfanti J.F., Jubault P., Pannecoucke X. Synthesis of fluorinated cyclopropyl amino acid analogues: Toward the synthesis of original fluorinated peptidomimetics. // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – №2. – P. 212–223.
54. Beaulieu P.L., Gillard J., Bailey M.D., Boucher C., Duceppe J.S., Simoneau B., Wang X.J., Zhang L., Grozinger K., Houpis I., Farina V., Heimroth H., Krueger T., Schnaubelt J. Synthesis of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid vinyl-ACCA derivatives: Key intermediates for the preparation of inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease. // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – №15. – P. 5869–5879.
55. Salgado A., Huybrechts T., Eeckhaut A., Van der Eycken J., Szakonyi Z., Fülöp F., Tkachev A., De Kimpe N. Synthesis of (1*S*)-1-amino-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid via PLE mediated hydrolysis of bis(2,2,2-trifluoroethyl)2,2-dimethylcyclopropane-1,1-dicarboxylate. // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – №14. – P. 2781–2786.
56. Jiménez A.I., López P., Cativiela C. Synthesis and HPLC enantioseparation of the cyclopropane analogue of valine (C3Val). // *Chirality*. – 2005. – V. 17. – №1. – P. 22–29.
57. Jiménez A.I., López P., Oliveros L., Cativiela C. Facile synthesis and highly efficient resolution of a constrained cyclopropane analogue of phenylalanine. // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – №28. – P. 6019–6026.

58. Ozaki S., Matsui E., Waku J., Ohmori H. Cyclopropanation by tandem radical [2+1] cycloaddition conducted by nickel complexes catalyzed electroreduction. // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – №15. – P. 2705–2708.
59. Duquenne C., Goumain S., Jubault P., Feasson C., Quirion J.C. Electrosynthesis of α -arylated β -substituted cyclopropylphosphonates. Synthesis of a phosphonic analogue of minalcipran. // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – №4. – P. 453–455.
60. Batanero B., Horcajada R., Mallmann R., Quintanilla M.G., Barba F. Cathodic reduction of phenacyl thiocyanate. // *Electrochim. Acta.* – 2002. – V. 47. – №11. – P. 1761–1764.
61. Cativiela C., D. Díaz-de-Villegas M., I. Jiménez A. New α,β -didehydroamino acid derivatives as precursors in the synthesis of 1-aminocyclopropanecarboxylic acids. // *Tetrahedron.* – 1994. – V. 50. – №30. – P. 9157–9166.
62. Hamrouni K., Barba F., Benkhoud M.L., Batanero B. Stereoselective Cyclopropanation to Homoquinones from Phenacyl Carbenes Obtained through Quinone-Electrogenerated Bases. // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – №13. – P. 6778–6785.
63. Elinson M.N., Feducovich S.K., Bushuev S.G., Pashchenko D. V, Nikishin G.L. Electrochemical transformation of cyanoacetic ester and alkylidenecyanoacetic esters into 3-substituted. – 1998. – V. 47. – №6. – P. 1133–1136.
64. Elinson M.N., Feducovich S.K., Starikova Z.A., Vereshchagin A.N., Belyakov P.A., Nikishin G.I. Stereoselective electrocatalytic transformation of malonate and alkylidenecyanoacetates into (E)-3-substituted 2-cyanocyclopropane-1,1,2-tricarboxylates. // *Tetrahedron.* – 2006. – V. 62. – №17. – P. 3989–3996.
65. Dorofeeva E.O., Elinson M.N., Vereshchagin A.N., Stepanov N.O., Bushmarinov I.S., Belyakov P.A., Sokolova O., Nikishin G.I. Electrocatalysis in MIRC reaction strategy : facile stereoselective approach to medicinally relevant spirocyclopropylbarbiturates from barbituric acids and activated olefins. // *RSC Adv.* – 2012. – V. 2. – P. 4444–4452.
66. Elinson M.N., Lizunova T.L., Dekaprilevich M., Struchkov Y.T., Nikishin G.I. Electrochemical Cyclotrimerization of Cyanoacetic Ester into trans-1,2,3-Tricyanocyclopropane-1,2,3-tricarboxylate. // *Mendeleev Commun.* – 1993. – V. 3. – №5. – P. 192–193.
67. Elinson M.N., Lizunova T.L., Ugrak B.I., Dekaprilevich M.O., Nikishin G.I., Struchkov Y.T. Electrochemical transformation of cyanoacetic ester and aldehydes into 3-substituted 1,2-

- dicyanocyclopropane-1,2-dicarboxylates. // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – №36. – P. 5795–5798.
68. Elinson M.N., Ryzhkova Y.E., Vereshchagin A.N., Ryzhkov F. V., Kalashnikova V.M., Egorov M.P. Direct and efficient electrocatalytic multicomponent assembling of arylaldehydes, malononitrile, and pyrazolin-5-ones into spirocyclopropyl pyrazolone scaffold. // *Monatshefte fur Chemie.* – 2021. – V. 152. – №6. – P. 641–648.
69. Bours J., Morton M., Fry A.J. Electrochemical oxidation of cyclooctatetraene in the presence of allyltrimethylsilane. Anodic trialkylation with bicyclization. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – №9. – P. 1015–1017.
70. Schneider T.F., Kaschel J., Werz D.B. A New Golden Age for Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – №22. – P. 5504–5523.
71. Xia Y., Liu X., Feng X. Asymmetric Catalytic Reactions of Donor–Acceptor Cyclopropanes. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – №17. – P. 9192–9204.
72. Chen D.Y.-K., Pouwer R.H., Richard J.-A. Recent advances in the total synthesis of cyclopropane-containing natural products. // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – №13. – P. 4631–4642.
73. Ivanova O.A., Trushkov I. V. Donor-Acceptor Cyclopropanes in the Synthesis of Carbocycles. // *Chem. Rec.* – 2019. – V. 19. – №11. – P. 2189–2208.
74. Kulinkovich O.G. Cyclopropanes in organic synthesis. John Wiley & Sons, Inc. – 2015. 418 p.
75. Griller D., Ingold K.U. Free-radical clocks. // *Acc. Chem. Res.* – 1980. – V. 13. – №9. – P. 317–323.
76. Shono T., Matsumura Y., Nakagawa Y. Electroorganic chemistry. VII. Anodic oxidation of cyclopropanes. // *J. Org. Chem.* – 1971. – V. 36. – №13. – P. 1771–1775.
77. Matsubara Y., Uchida T., Ohnishi T., Kanehira K., Fujita Y., Hirashima T., Nishiguchi I. Selective cleavage of polycyclic cyclopropanes by electrochemical oxidation. // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26. – №37. – P. 4513–4516.
78. Shono T., Matsumura Y. Electroorganic Chemistry XVIII Anodic Oxidation of Substituted Cyclopropanes. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1975. – V. 48. – №10. – P. 2861–2864.
79. Wang Y., Tanko J.M. Radical Ion Probes. 6. Origin of the High Intrinsic Barrier to Nucleophile-Induced Ring Opening of Arylcyclopropane Radical Cations. // *J. Am. Chem.*

- Soc. – 1997. – V. 119. – №35. – P. 8201–8208.
80. Wayner D.D.M., Arnold D.R. 1,n-Radical ions. The electrochemical oxidation of 1,1,2,2-tetraphenylcyclopropane. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1982. – №18. – P. 1087–1088.
81. Klehr M., Schäfer H.J. Anodic oxidation of cyclopropane derivatives. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 1975. – V. 14. – №4. – P. 247–248.
82. Torii S., Okamoto T., Ueno N. Synthesis of α -alkoxycarbonylcycloalkanones by electrolysis of 1-trimethylsilyloxybicyclo[n.1.0]alkanes. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1978. – №7. – P. 293–294.
83. Torii S., Inokuchi T., Takahasi N. Selective cleavage of 1-methoxy-2-(phenylthio)cyclopropane homologs by electrolytic procedure. // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – №26. – P. 5020–5022.
84. Kolb S., Ahlburg N.L., Werz D.B. Friedel–Crafts-Type Reactions with Electrochemically Generated Electrophiles from Donor–Acceptor Cyclopropanes and -Butanes. // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – №14. – P. 5549–5553.
85. Madelaine C., Six Y., Buriez O. Electrochemical Aerobic Oxidation of Aminocyclopropanes to Endoperoxides. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – №42. – P. 8046–8049.
86. Kolb S., Petzold M., Brandt F., Jones P.G., Jacob C.R., Werz D.B. Electrocatalytic Activation of Donor–Acceptor Cyclopropanes and Cyclobutanes: An Alternative $C(sp^3)$ – $C(sp^3)$ Cleavage Mode. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – №29. – P. 15928–15934.
87. Saha D., Maajid Taily I., Banerjee P. Electricity Driven 1,3-Oxohydroxylation of Donor–Acceptor Cyclopropanes: a Mild and Straightforward Access to β -Hydroxy Ketones. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 2021. – №36. – P. 5053–5057.
88. Peng P., Yan X., Zhang K., Liu Z., Zeng L., Chen Y., Zhang H., Lei A. Electrochemical C–C bond cleavage of cyclopropanes towards the synthesis of 1,3-difunctionalized molecules. // *Nat. Commun.* – 2021. – V. 12. – №1. – P. 3075.
89. Oyanagi S., Ishii H., Inagi S., Fuchigami T. Electrochemical Properties and Fluorination of Cyclopropane Derivatives Bearing Arylthio Groups. // *J. Electrochem. Soc.* – 2020. – V. 167. – №15. – P. 155511.
90. Yue Y., Song Y., Zhao S., Zhang C., Zhu C., Feng C. Electrooxidative Fluorofunctionalization of Arylcyclopropanes. // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – P. 7385–7389.

91. Sheng W., Huang X., Cai J., Zheng Y., Wen Y., Song C., Li J. Electrochemical Oxidation Enables Regioselective 1,3-Hydroxyfunctionalization of Cyclopropanes. // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – P. 6178–6183.
92. Cai J., Wen Y., Sheng W., Huang X., Zheng Y., Song C., Li J. Electrochemical ring-opening 1,3-dihydroxylation of arylcyclopropanes with H₂O. // *Green Chem.* – 2023. – V. 25. – P. 6618–6622.
93. Zhou W., Chen P., Li Z.-Q., Xiao L.-T., Bai J., Song X.-R., Luo M.-J., Xiao Q. Electrochemical 1,3-Alkyloxyimidation of Arylcyclopropane Radical Cations: Four-Component Access to Imide Derivatives. // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – P. 6919–6924.
94. Couture-Martin F., Sardashti A., Cristea C., Chapuzet J.M., Lessard J. Electroreduction of Nitrocyclopropanes and Nitroaryl Cyclopropanes. // *ECS Meet. Abstr. The Electrochemical Society.* – 2008. – V. MA2008-01. – №14. – P. 567.
95. Lessard J., Fry A.J. Electroreduction of Nitrocyclopropanes and Nitrophenyl Cyclopropanes: Mechanism of Cleavage of the Radical Anion. // *ECS Meet. Abstr. The Electrochemical Society.* – 2017. – V. MA2017-01. – №36. – P. 1688.
96. Tanko J.M., Drumright R.E. Radical ion probes. I. Cyclopropyl-carbinyl rearrangements of aryl cyclopropyl ketyl anions. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – №13. – P. 5362–5363.
97. Tanko J.M., Gillmore J.G., Friedline R., Chahma M. Cyclopropylcarbinyl → Homoallyl-Type Ring Opening of Ketyl Radical Anions. Structure/Reactivity Relationships and the Contribution of Solvent/Counterion Reorganization to the Intrinsic Barrier. // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – №10. – P. 4170–4173.
98. Tanko J.M., Li X., Chahma M., Jackson W.F., Spencer J.N. Cyclopropyl Conjugation and Ketyl Anions: When Do Things Begin to Fall Apart? // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – №14. – P. 4181–4192.
99. Liao L.L., Wang Z.H., Cao K.G., Sun G.Q., Zhang W., Ran C.K., Li Y., Chen L., Cao G.M., Yu D.G. Electrochemical Ring-Opening Dicarboxylation of Strained Carbon-Carbon Single Bonds with CO₂: Facile Synthesis of Diacids and Derivatization into Polyesters. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – №5. – P. 2062–2068.
100. Takeda R., Kawamura A., Kawashima A., Sato T., Moriwaki H., Izawa K., Akaji K., Wang S., Liu H., Aceña J.L., Soloshonok V.A. Chemical dynamic kinetic resolution and S/R interconversion of unprotected α -amino acids. // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – №45. – P. 12214–12217.

101. Wang S., Zhou S., Wang J., Nian Y., Kawashima A., Moriwaki H., Aceña J.L., Soloshonok V.A., Liu H. Chemical Dynamic Thermodynamic Resolution and S/R Interconversion of Unprotected Unnatural Tailor-made α -Amino Acids. // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – №20. – P. 9817–9830.
102. Jörres M., Chen X., Aceña J.L., Merckens C., Bolm C., Liu H., Soloshonok V.A. Asymmetric synthesis of α -amino acids under operationally convenient conditions. // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – V. 356. – №10. – P. 2203–2208.
103. Takeda R., Kawamura A., Kawashima A., Sato T., Moriwaki H., Izawa K., Abe H., Soloshonok V.A. Second-order asymmetric transformation and its application for the practical synthesis of α -amino acids. // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16. – №27. – P. 4968–4972.
104. Belokon' Y.N., Bakhmutov V. I., Chernoglazova N. I., Kochetkov K.A., Vitt S. V., Garbalinskaya N.S., Belikov V.M. General Method for the Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids via Alkylation of the Chiral Nickel(II) Schiff Base Complexes of Glycine and Alanine. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1988. – P. 305–312.
105. Magdesieva T. V., Levitskiy O.A., Grishin Y.K., Ambartsumyan A.A., Paseshnichenko K.A., Kolotyrkina N.G., Kochetkov K.A. Chiral Nickel(II) binuclear complexes: Targeted diastereoselective electrosynthesis. // *Organometallics.* – 2014. – V. 33. – №18. – P. 4639–4654.
106. Niyazymbetov M.E., Petrosyan V.A. The half-wave oxidation potential as a criterion for estimating the reactivity of anionic nucleophiles. // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1991. – V. 40. – №11. – P. 2149–2153.
107. Cheng S., Hawley M.D. Electrogenenerated bases: the role of weak electroinactive proton donors and the effect of electrocatalysis on the redox behavior of azobenzene. // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – №18. – P. 3388–3392.
108. Belokon Y.N., Maleyev V.I., Vitt S. V., Ryzhov M.G., Kondrashov Y.D., Golubev S.N., Vauchskii Y.P., Kazika A.I., Novikova M.I., Krasutskii P.A., Yurchenko A.G., Dubchak I.L., Shklover V.E., Struchkov Y.T., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. Enantioselectivity of nickel(II) and copper(II) complexes of Schiff bases derived from amino acids and (S)-o-[(N-benzylpropyl)amino]-acetophenone or (S)-o-[(N-benzylpropyl)amino]benzaldehyde. Crystal and molecular structures of [Ni{(S)-bap-(S)-Val}] and [Cu{(S)-bap-(S)-Val}]. // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* – 1985. – №1. – P. 17–26.

109. Nian Y., Wang J., Moriwaki H., Soloshonok V., Liu H. Analysis of crystallographic structures of Ni(II) complexes of α -amino acid Schiff bases: elucidation of the substituent effect on stereochemical preferences. // *Dalt. Trans.* – 2017. – V. 46. – P. 4191–4198.
110. Johnson E.R., Keinan S., Mori-Sánchez P., Contreras-García J., Cohen A.J., Yang W. Revealing Noncovalent Interactions. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – №18. – P. 6498–6506.
111. Bursch M., Caldeweyher E., Hansen A., Neugebauer H., Ehlert S., Grimme S. Understanding and Quantifying London Dispersion Effects in Organometallic Complexes. // *Acc. Chem. Res.* – 2019. – V. 52. – №1. – P. 258–266.
112. Levitskiy O.A., Aglamazova O.I., Magdesieva T. V. Noncovalent interactions within 3D molecular structure of diastereoisomers: A background for stereodependent redox activity. // *Electrochim. Acta.* – 2019. – V. 306. – P. 568–574.
113. Okazaki Y., Ando F., Koketsu J. Generation of Sulfur Ylides from Sulfonium Salts and Their Reactions. Comparative Study of Electrochemical Reduction with the Base Method and Mechanism Elucidation by the MO Method. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2003. – V. 76. – №11. – P. 2155–2165.
114. Krug R., Jugelt W. Synthese und Aminolyse von Aryloxiranen. // *Zeitschrift für Chemie.* – 1981. – V. 21. – №11. – P. 406–407.
115. Shono T., Mitani M. Organic synthesis by electrolysis. IV. Electrolytic generation of sulfonium ylide. // *Tetrahedron Lett.* – 1969. – V. 10. – №9. – P. 687–690.
116. Okazaki Y., Ando F., Koketsu J. [2,3] Sigmatropic Rearrangement of Unstable Sulfur Ylides from Allyl Sulfonium Salts. Comparative Study of Electrochemical Reduction with the Base Method and Mechanism Elucidation by the MO Method. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2004. – V. 77. – №9. – P. 1687–1695.
117. Okazaki Y., Asai T., Ando F., Koketsu J. The Stevens Rearrangement of Sulfur Ylide Generated by Electrochemical Reduction of Sulfonium Salt. // *Chem. Lett.* – 2005. – V. 35. – №1. – P. 98–99.
118. Capobianco A., Caruso T., Palombi L., Peluso A. Detection of an ylide intermediate in the electrochemically-induced Stevens rearrangement of an ammonium salt by in situ UV–vis spectroelectrochemistry. // *Electrochim. Acta.* – 2013. – V. 92. – P. 446–451.

119. Belokon' Y.N., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Moskalenko M.A., Pripadchev D.A., Khrustalev V.N., Vorontsov E. V., Sagiyan A.S., Babayan E.P. Diastereoselective addition of an Ni(II) complex of a Schiff base of glycine with (*S*)-2-[N-(N-benzylprolyl)amino]benzophenone to the C=C bond of ethyl α -bromoacrylate. // Russ. Chem. Bull. – 2005. – V. 54. – №4. – P. 981–987.
120. Larionov O. V., Savel'eva T.F., Kochetkov K.A., Ikonnokov N.S., Kozhushkov S.I., Yufit D.S., Howard J.A.K., Khrustalev V.N., Belokon Y.N., De Meijere A. Productive asymmetric synthesis of all four diastereomers of 3-(trans-2-nitrocyclopropyl)alanine from glycine with (*S*)- or (*R*)-2-[N-(N-benzylprolyl)amino]benzophenone as a reusable chiral auxiliary. // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – №5. – P. 869–877.
121. Mkrtchyan A.F., Saghyan A.S., Hayriyan L.A., Sargsyan A.S., Karapetyan A.J., Tovmasyan A.S., Tsaturyan A.H., Minasyan E. V, Poghosyan A.S., Paloyan A.M., Panosyan H.A., Sahakyan L.Y. Asymmetric synthesis, biological activity and molecular docking studies of some unsaturated α -amino acids, derivatives of glycine, allylglycine and propargylglycine. // J. Mol. Struct. – 2020. – V. 1208. – P. 127850.
122. Nian Y., Wang J., Zhou S., Wang S., Moriwaki H., Kawashima A., Soloshonok V.A., Liu H. Recyclable Ligands for the Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Challenging α -Amino Acids. // Angew. Chemie Int. Ed. – 2015. – V. 54. – №44. – P. 12918–12922.
123. Belokon' Y.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. Improved procedures for the synthesis of (*S*)-2-[N-(N'-benzyl-prolyl)amino]benzophenone (BPB) and Ni(II) complexes of Schiff's bases derived from BPB and amino acids. // Tetrahedron Asymmetry. – 1998. – V. 9. – №23. – P. 4249–4252.
124. Belokon Y.N., Sagiyan A.S., Djamgaryan S.A., Bakhmutov V., Vitt S. V, Batsanov A.S., Struchkov Y.T., Belikov V.M. General method for the asymmetric synthesis of anti-diastereoisomers of β -substituted L-2-aminobutanoic acids via chiral nickel(II) Schiff's base complexes of dehydroaminobutanoic acid. X-Ray crystal and molecular structure of the nickel(II) complex of the Schiff's base from [(benzylprolyl)amino]benzophenone and dehydroaminobutanoic acid // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1990. – P. 2301–2310.
125. Magdesieva T. V, Levitskiy O.A., Grishin Y.K., Ambartsumyan A.A., Kiskin M.A., Churakov A. V, Babievsky K.K., Kochetkov K.A. Electrochemically Deprotonated Chiral Nickel(II) Glycinate in Stereoselective Nucleophilic Addition to Michael Acceptors: Advantages and Limitations. // Organometallics. – 2014. – V. 33. – №18. – P. 4629–4638.

126. Fichtner M., Voigt K., Schuster S. The tip and hidden part of the iceberg: Proteinogenic and non-proteinogenic aliphatic amino acids. // *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* – 2017. – V. 1861. – №1, Part A. – P. 3258–3269.
127. Siodłak D. α,β -Dehydroamino acids in naturally occurring peptides. // *Amino Acids.* – 2015. – V. 47. – №1. – P. 1–17.
128. Bordwell F.G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. // *Acc. Chem. Res.* – 1988. – V. 21. – №12. – P. 456–463.
129. Chen Z., Wu L., Fang H., Zhang T., Mao Z., Zou Y., Zhang X., Yan M. Intramolecular Hydroamidation of ortho-Vinyl Benzamides Promoted by Potassium tert-Butoxide/N,N-Dimethylformamide. // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – V. 359. – №22. – P. 3894–3899.
130. Stephens D.E., Lakey-Beitia J., Burch J.E., Arman H.D., Larionov O. V. Mechanistic insights into the potassium tert-butoxide-mediated synthesis of N-heterobiaryls. // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – №64. – P. 9945–9948.
131. Elliott Q., Gomes P., Evoniuk C.J., Alabugin I. V. Testing the limits of radical-anionic CH-amination: a 10-million-fold decrease in basicity opens a new path to hydroxyisoindolines via a mixed C–N/C–O forming cascade. // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 11. – P. 6539–6555.
132. Novikov R.A., Tarasova A. V., Tomilov Y. V. GaCl₃-Mediated Isomerization of Donor–Acceptor Cyclopropanes into (2-Arylalkylidene)malonates. // *Synlett.* – 2016. – V. 27. – №09. – P. 1367–1370.
133. Kang-Sickel J.C.C., Fox D.D., Nam T.G., Jayaraj K., Ball L.M., French J.E., Klapper D.G., Gold A., Nylander-French L.A. S-arylcysteine-keratin adducts as biomarkers of human dermal exposure to aromatic hydrocarbons. // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – V. 21. – №4. – P. 852–858.
134. Emre Y., Imhof B.A. Matricellular protein CCN1/CYR61: A new player in inflammation and leukocyte trafficking. // *Semin. Immunopathol.* – 2014. – V. 36. – №2. – P. 253–259.
135. SMART (Control) and SAINT (Integration) Software. Bruker AXS Inc. Madison, WI, USA. – 1997.
136. SAINT S.A.X. Area-Detector Integration Program. // V6. – 1995. – V. 22. – P. 1997–2001.
137. Sheldrik G.M. SADABS, Program for Scanning and Correction of Area Detector Data. Göttingen University Göttingen, Germany. – 2004.

138. Sheldrick G. Crystal structure refinement with SHELXL. // *Acta Crystallogr. Sect. C.* – 2015. – V. 71. – №1. – P. 3–8.
139. Neese F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2018. – V. 8. – №1. – P. e1327.
140. Lu T., Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. // *J. Comput. Chem.* – 2012. – V. 33. – №5. – P. 580–592.
141. Jozefonvicz J., Muller D., Petit M.A. Stereoselectivity in the ternary complexes copper(II)–N-benzyl-L-proline–D- or L- α -amino-acids. // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* – 1980. – №1. – P. 76–79.
142. Rachon J., Goedken V., Walborsky H.M. Rearrangement of a bicyclic [2.2.2] system to a bicyclic [3.2.1] system. Nonclassical ions. // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – №5. – P. 1006–1012.
143. Levitskiy O.A., Grishin Y.K., Magdesieva T. V. Stereoselective Electrosynthesis of β -Hydroxy- α -Amino Acids in the Form of Ni(II)-Schiff-Base Complexes. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – №20. – P. 3174–3182.
144. Belokon Y., Sagyan A., Djamgaryan S., Bakhmutov V., Belikov V. Asymmetric synthesis of β -substituted α -amino acids via a chiral Ni(II) complex of dehydroalanine. // *Tetrahedron.* – 1988. – V. 44. – №17. – P. 5507–5514.
145. Либ Г., Шенигер В. Синтез органических препаратов из малых количеств веществ. ГНТИ ХимЛит, Ленинград. – 1957. 68 с.
146. Kolthoff I.M., Chantooni M.K.J., Bhowmik S. Dissociation constants of uncharged and monovalent cation acids in dimethyl sulfoxide. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V. 90. – №1. – P. 23–28.