

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА»**

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ



На правах рукописи

ЛЕВИЦКИЙ ОЛЕГ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СТЕРЕОНАПРАВЛЕННАЯ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ
АКТИВИРУЕМАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ В
КООРДИНАЦИОННОЙ СФЕРЕ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ Ni(II)**

02.00.03 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор Магдесиева Т.В.

Москва 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	5
2. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ С УЧАСТИЕМ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
2.1. Стереоселективный синтез с участием хиральных комплексов металлов. ...	10
2.1.1. <i>Комплексы железа</i>	11
2.1.2. <i>Комплексы меди</i>	15
2.1.3. <i>Комплексы кобальта</i>	18
2.1.4. <i>Комплексы никеля</i>	21
2.2. Асимметрический электросинтез	27
2.2.1. <i>Стереоконтроль в электрохимических реакциях</i>	27
2.2.1.1. <i>Стерические и полярные факторы</i>	27
2.2.1.2. <i>Конформационная и конфигурационная стабильность</i>	28
2.2.1.3. <i>Термодинамический и кинетический контроль</i>	29
2.2.2. <i>Методы наведения хиральности в электрохимических реакциях</i>	29
2.2.2.1. <i>Хиральные адсорбенты</i>	29
2.2.2.3. <i>Хиральный фоновый электролит</i>	31
2.2.2.4. <i>Электрокаталитические реакции в присутствии хиральных катализаторов</i>	32
2.2.2.5. <i>Применение хирально-модифицированных электродов</i>	33
2.2.2.6. <i>Внутримолекулярное наведение хиральности</i>	35
2.2.2.7. <i>Ферментативный электросинтез</i>	40
2.2.3. <i>Электрохимическое кинетическое расщепление рацемических смесей</i>	41
3. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ В КООРДИНАЦИОННОЙ СФЕРЕ Ni(II) (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	46
3.1 Вольтамперометрическое и DFT исследование GlyNi, (S)-AlaNi, Δ-AlaNi комплексов Ni(II)	47
3.2 Окислительная и восстановительная димеризация комплексов	50
3.3 Электросинтез нуклеофильного эквивалента глицина и его последующие <i>one-pot</i> реакции как метод стереоселективной функционализации аминокислот ...60	
3.3.1 <i>Окислительная димеризация GlyNi_n</i>	64

3.3.2	<i>Взаимодействие электрогенерированного карбаниона GlyNi_H с серией акцепторов Михаэля</i>	70
	1,1-дизамещённые акцепторы Михаэля	73
	1,2-дизамещённые акцепторы Михаэля	77
3.3.3	<i>Многостадийные one-pot превращения</i>	82
3.3.4	<i>Последовательное one-pot взаимодействие электрохимически генерированного GlyNi_H с [60]-фуллереном и дополнительными электрофильными агентами</i>	84
3.3.5	<i>Электрохимическое тиоалкилирование аминокислот</i>	98
3.4	Электрохимическое α-гидроксиалкилирование глицина	104
3.5	Влияние абсолютной конфигурации аминокислотных стереоцентров на электрохимические свойства гомологического ряда хиральных биядерных комплексов Ni(II) комплексов (Электрохимический способ распознавания (S,R)- и (S,S)- диастереомерных биядерных комплексов Ni(II))	116
4.	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	127
4.1	Приборы и методы	127
4.2	Растворители и реагенты	129
4.3	Аргон	130
4.4	Синтезы с использованием окислительной и восстановительной активации ..	130
	
4.4.1	<i>Синтез димеров GlyNi и (S)-AlaNi со связью Ar-Ar' (соединения 1 и 2)</i>	130
4.4.2	<i>Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)- диаминоадипиновыми кислотами (соединения 3)</i>	132
4.5	Синтезы с использованием электрогенерированного карбаниона GlyNi_H 134	
4.5.1	<i>Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)- диаминоянтарными кислотами (соединения 4)</i>	134
4.5.2	<i>Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)- диаминоглутаровыми кислотами (соединения 5)</i>	135
4.5.3	<i>Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)-2-амино-4-циановалериановыми кислотами (соединения 6)</i>	137
4.5.4	<i>Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)-2-амино-5-оксо-3,5-дифенилвалериановыми кислотами (соединения 7)</i>	138
4.5.5	<i>Синтез комплекса основания Шиффа (S)-BPB с (S,R)-2-амино-4-нитро-3-фенилмасляной кислотой (соединение 8)</i>	140
4.5.6	<i>Синтез нитронового эфира 9 и комплекса основания Шиффа (S)-BPB с (S,R)-2-амино-4-гидроксиимино-3-фенилмасляной кислотой (соединение 10)</i>	141
4.5.7	<i>Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,^{f,t}C)- и (S,^{f,t}A)-α-фуллерензамещёнными аминокислотами (соединения 11 и 12)</i>	143

4.5.8	Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S)-бензилсульфанилглицином и (S)-этилсульфанилглицином (соединения 13 и 14).....	145
4.5.9	Синтез димеров комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S)-этилсульфанилглицином со связью Ar-Ar' (соединение 15).....	147
4.5.10	Синтез диастереомерных комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с 2-амино-3-метилсульфанил-3-фенилпропионовой кислотой (соединения 16)	148
4.6	Электросинтез комплексов β-гидрокси-α-аминокислот.....	150
4.6.1	Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (2R)-серином, (2R, 3S)- и (2S, 3R)-треонином, (2R, 3S)- и (2S, 3R)-этилсерином ((2R)- 17 , (2R,28S)- 18 , (2S, 28R)- 18 и (2R,28S)- 19 и (2S,28R)- 19). (общая методика)	150
4.6.2	Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (R, S)-изобутилсерином ..	153
4.6.3	Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S)-серином (соединение (S)- 17)	154
5.	ВЫВОДЫ	155
6.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	157

1. ВВЕДЕНИЕ

Использование электрохимического переноса электрона позволяет существенно расширить возможности синтетической органической химии. Электрон можно рассматривать как достаточно дешевый, экологичный и доступный реагент, реакционную способность которого можно менять в широких пределах путем изменения движущей силы процесса – установки нужного значения потенциала. Существуют различные способы электрохимического воздействия на систему. Среди наиболее важных и широко используемых можно назвать прямой и медиаторный электросинтез, электрохимический контроль над реакционной способностью (редокс-активные центры меняют свое электронное состояние и, следовательно, свойства под воздействием прикладываемого потенциала) и электрокатализ.

Электрохимическая реакция протекает на границе раздела фаз электрод-раствор и ее стереоконтроль определяется множеством факторов, причем вклад каждого далеко не всегда очевиден. Одной из стадий электрохимического процесса является адсорбция на электроде и, как правило, молекула адсорбируется наименее стерически нагруженной стороной, если этому не противоречат полярные эффекты. Если адсорбция на электроде достаточно сильная и в последующую химическую реакцию вступает адсорбированная молекула, то электрод играет роль «объемного заместителя», который определяет стереохимический результат реакции. Конформационные или конфигурационные изменения могут происходить и на стадии переноса электрона, например, при превращении плоского радикала в тетраэдрический анион и т.п. и определяться устойчивостью интермедиатов и оптимизацией переходного состояния [1].

Перечисленные выше особенности электрохимических процессов приводят к двум важным следствиям. Во-первых, стереохимический результат реакции обычно бывает трудно предсказать заранее, поскольку слишком много факторов играют свою роль, а, во-вторых, влияние различных факторов может быть противоположным, в результате чего многие электрохимические реакции обладают низкой стереоселективностью.

Среди основных способов наведения хиральности в электрохимических реакциях следует перечислить модификацию поверхности электрода хиральными покрытиями, а также использование хиральных растворителей или хиральных солей в качестве фонового электролита [1]. Однако степень наведения в большинстве случаев оказывается невысока.

С этой точки зрения весьма перспективным может оказаться сочетание широких возможностей электрохимической активации реагента и способов стереоконтроля гомогенных химических реакций в растворе. Этот подход может быть реализован,

например, в том случае, когда реакция протекает в координационной сфере металлокомплекса с хиральным лигандным окружением. Активация с помощью электрохимического переноса электрона (окислительная или восстановительная) позволяет направленно повышать реакционную способность комплекса по отношению к различным типам химических превращений, а наличие хирального центра в непосредственной близости от места функционализации может обеспечить её строго определенную стереонаправленность.

Химические превращения, протекающие в координационной сфере хиральных металлокомплексов, известны (см. раздел 2.1) и эффективно используются в стереоселективном синтезе. Однако до настоящего времени в литературе не было примеров направленной электрохимической активации устойчивых хиральных комплексов для осуществления последующих гомогенных стерео-контролируемых химических реакций в их координационной сфере. Целью настоящего диссертационного исследования является разработка новых подходов к стереонаправленному электрохимическому синтезу энантиомерно чистых функционализированных производных аминокислот в составе координационной сферы хиральных Шиффовых комплексов Ni(II). Его актуальность обусловлена, с одной стороны, высокой востребованностью энантиомерно чистых биологически активных соединений для медицинских, фармацевтических, материаловедческих и многих других приложений. С другой стороны, новый комплексный подход, предложенный в рамках диссертационного исследования и сочетающий широкие возможности электрохимической активации реагента и все преимущества эффективного стереоконтроля гомогенных химических реакций в растворе, обладает достаточной общностью. Он может быть применен не только для стереоселективной функционализации аминокислот, но и для направленной электрохимической модификации других классов органических соединений в лигандной сфере иона металла.

Объектом исследования выбраны аминокислоты (глицин, аланин и дегидроаланин), включенные в виде основания Шиффа в хиральную координационную сферу иона Ni(II), содержащую (S)-2N-(N'-бензилпролил)аминобензофенон ((S)-BPB). Эти комплексы были впервые синтезированы в 1980-х годах проф.Ю.Н.Белоконом и много раз использовались в стереоселективном синтезе. Однако их электрохимические свойства до сих пор изучены не были. Проведенные нами исследования показали, что они редокс-активны как в анодной, так и в катодной области, что открывает возможность проведения их направленной функционализации, активированной переносом электрона, и существенно расширяет возможности стереоселективного синтеза.

Работа включает рассмотрение различных типов превращений, протекающих при окислительной или восстановительной активации исходных комплексов, а также при их *in situ* взаимодействии с электрохимически генерированными реагентами. Выбор способа активации для осуществления направленного стереоселективного превращения проводился на основе анализа вольтамперных кривых и данных квантово-химических расчетов, что позволило установить энергии граничных орбиталей и места локализации электронных изменений при редокс-переходах. Проведенные препаративные синтезы подтвердили правильность сделанных выводов.

В рамках диссертационной работы проведено исследование широкого круга электрохимически активируемых стереоселективных превращений. В их числе: окислительная и восстановительная димеризация исходных комплексов, электросинтез нуклеофильного эквивалента глицина и его последующие *one-pot* реакции с электрофилами как метод функционализации аминокислот в координационной сфере Ni(II), электрохимическое α -гидроксиалкилирование глицина (с использованием спиртов в качестве исходных реагентов) и другие превращения.

Указанные реакции позволили получить гомологические ряды (S,S) и (S,R)-биядерных комплексов Ni(II), а также модифицировать аминокислотный фрагмент в составе лигандного окружения комплексов. Поскольку полученные комплексы Ni(II) легко разрушаются при действии HCl в метаноле, с полной регенерацией вспомогательного хирального фрагмента, рассматриваемые превращения являются удобным препаративным методом синтеза оптически активных прекурсоров аминокислот, которые представляют большой практический интерес.

В заключительной части работы рассмотрена реакция одноэлектронного переноса между анионом глицинового комплекса и C₆₀, позволяющая вводить фуллереновое ядро в α -положение глицинового комплекса. Фуллерен-содержащие аминокислоты представляют особый интерес, поскольку они сочетают в себе уникальную геометрическую форму фуллера, его фотофизические и мембранотропные свойства с биоактивными свойствами аминокислоты. Данный класс соединений широко используется для транспорта лекарственных средств и генных цепочек в клетку, для создания фуллеропептидомиметиков, антиоксидантов, а также для множества других приложений.

В рамках диссертационной работы впервые удалось синтезировать, выделить в виде двух индивидуальных (^{t,t}A) и (^{t,t}C) стереоизомеров и полностью охарактеризовать 1,4-аддукты [60]фуллера, обладающие внутренней хиральностью (т.е. хиральной π -системой). Все синтезированные ранее 1,4-аддукты, обладающие этим свойством, были получены только в виде рацематов.

Большое внимание в работе уделяется исследованию механизмов указанных электрохимических превращений. Для этого используется широкий набор электрохимических, спектральных и квантово-химических методов.

Синтезированные в работе гомологические ряды новых *SS*- и *SR*-диастереомерных биядерных комплексов Ni(II), содержащих в координационной сфере аминокислотные фрагменты, связанные по α -углеродным атомам линкерами различной протяженности ($\text{LNi-Gly}-(\text{CH}_2)_n\text{-Gly-NiL}$, $n=0,1,2$) представляют большой интерес не только как удобные прекурсоры соответствующих оптически активных диаминодикарбоновых кислот, но и как уникальные объекты для систематического фундаментального исследования влияния абсолютной конфигурации стереоцентров на локализацию граничных орбиталей комплексов и их редокс-свойства. Спектральное, электрохимическое и квантово-химическое исследование строения и свойств полученных гомологических рядов позволило обнаружить интересное явление альтернирования мест локализации граничных орбиталей и редокс-переходов (на S- или на R- фрагменте диастереомера) в ряду (*SR*)-диастереомеров с изменением числа метиленовых фрагментов в линкере, связывающем S- и R-части биядерного комплекса. Это явление послужило основой нового электрохимического подхода к определению абсолютной конфигурации хиральных аминокислотных центров в составе координационной сферы Ni(II), предложенного в рамках диссертационной работы.

Проведенный значительный объем экспериментальных исследований показал эффективность предложенного электрохимического подхода к стереоселективному синтезу и выявил его существенные преимущества по сравнению с традиционными подходами:

- сочетание активации на электроде с асимметрическим наведением в ходе гомогенной реакции приводят к хорошим значениям стереоселективности;

- возможность направленной активации различных участков молекулы позволяет синтезировать ранее недоступные соединения;

- точный инструментальный контроль концентрации активных частиц позволяет *in situ* осуществлять последовательные *one-pot* превращения.

Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, посвящённого анализу известных ранее стереоконтролируемых электрохимических превращений, а также рассмотрению реакций, протекающих в хиральной координационной сфере иона металла, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

2. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ С УЧАСТИЕМ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Асимметрический синтез в последние годы приобретает все большее значение, поскольку конфигурация хиральных центров определяет свойства лекарственных препаратов, а также многих современных материалов. Наиболее заманчивой является перспектива осуществления абсолютного асимметрического синтеза - избирательного образования только одного из энантиомеров без влияния на реакционную смесь физических воздействий, приводящих к нарушению зеркальной симметрии, или же без введения в систему вспомогательных оптически чистых хиральных веществ. Такое явление может наблюдаться в случае энантиоселективных автокаталитических превращений, первым и на сегодняшний день наиболее удачным примером которых, является реакция Соаи [2]. Однако, эта, несомненно, очень интересная и перспективная область в настоящее время находится на самом раннем этапе своего развития.

Альтернативным подходом, который не раз вызывал острые дискуссии, является нарушение зеркальной симметрии в ходе реакции путём наложения внешних физических воздействий на реакционную смесь, таких как электромагнитные поля, вращение, облучение поляризованным светом [3]. В подобных экспериментах иногда возникала небольшая энантиоселективность, однако результаты часто оказывались невоспроизводимыми. В настоящее время продолжают появляться новые свидетельства спонтанного нарушения зеркальной симметрии в химических системах под влиянием хиральных физических воздействий (см. напр., [4]), но ни одного процесса с «физическим» асимметрическим наведением, имеющего хотя бы потенциальное препаративное значение, до сих пор создано не было.

Таким образом, в настоящее время пока не существует эффективных методов абсолютного асимметрического синтеза. В то же время, исследования в области классического асимметрического синтеза с использованием вспомогательных хиральных веществ интенсивно развиваются. Явление преимущественного образования в химической реакции одного стереоизомера как следствие влияния хиральности субстрата, реагента, катализатора или среды называется асимметрическим наведением [5]. Первая часть настоящего обзора посвящена применению металлокомплексов в качестве хиральных субстратов, реагентов и катализаторов в асимметрическом синтезе. Целью этого раздела является выявление основных структурных факторов металлокомплексов, способствующих увеличению стереоселективности реакции. Во второй части обзора

проведён анализ методов асимметрического наведения в электрохимических превращениях органических субстратов.

2.1. Стереоселективный синтез с участием хиральных комплексов металлов.

В последние несколько десятилетий металлокомплексный катализ стал одним из важнейших инструментов органического синтеза [6]. Были открыты многочисленные реакции, катализируемые комплексами металлов. Многие из них могут быть проведены в асимметрическом варианте, если вместо ахирального катализатора использовать аналогичный хирально-модифицированный комплекс [7]. Наиболее простым способом хиральной модификации катализаторов является введение хиральных заместителей в лиганд. Имеется множество работ, в которых в качестве каталитических систем применялись смеси солей металлов с хиральными лигандами, а каталитически активный комплекс образовывался *in situ* в реакционной смеси. Поскольку в настоящем обзоре основное внимание будет уделено связи между строением комплекса металла и стереоселективностью катализируемой им реакции, будут рассмотрены только работы, в которых металлокомплексный катализатор был выделен и структурно охарактеризован. Удобнее построить изложение, классифицируя комплексы по типу металла, т.к. это позволит проследить общие структурные особенности. Большая часть работ по асимметрическому катализу комплексами металлов была выполнена с использованием комплексов благородных металлов, таких как родий, палладий, рутений и иридий. Однако, ограниченная доступность этих металлов, их высокая стоимость и значительная токсичность их соединений побуждают искать альтернативные каталитические системы. Поэтому в последнее время много внимания уделяется применению соединений металлов первого переходного ряда, в особенности железа и меди [8]. В последующих разделах будут рассмотрены стереоселективные превращения, катализируемые комплексами железа, кобальта, никеля и меди – поздними переходными металлами, являющимися дешёвыми аналогами платиновых металлов. Кроме каталитических превращений, будут рассмотрены также избранные примеры стереоселективных реакций, в которых хиральные металлокомплексы выполняют роль межфазных катализаторов или субстратов, важные с синтетической точки зрения и наглядно иллюстрирующие некоторые взаимосвязи структуры хирального комплекса и селективности реакции.

2.1.1. Комплексы железа

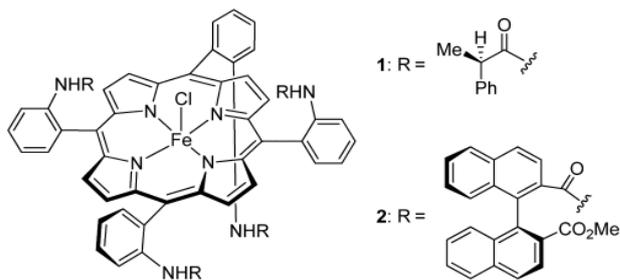


Рис. 1 Порфирины железа с хиральными заместителями амидного типа при периферических атомах углерода

Среди многообразия синтезированных к настоящему моменту комплексов железа особое место занимают порфириновые комплексы, которые являются структурными аналогами простетических групп цитохромов – редокс-ферментов, встречающихся во всех живых клетках [8]. Они катализируют широкий круг стереоселективных реакций переноса кислорода, таких как эпексидирование, гидроксидирование и др. К основным достоинствам таких систем относятся жёсткость макроциклического ядра, возможность введения различных периферических заместителей с различным пространственным строением и высокая устойчивость катализатора в окислительных процессах. В последние два десятилетия было синтезировано множество сложных структур железопорфиринового типа [9]. Остановимся на некоторых показательных примерах.

Известно весьма ограниченное количество способов хиральной модификации порфиринов железа. В большинстве случаев хиральные заместители вводятся к периферическим атомам макроциклической системы посредством амидной связи. Простейшие системы такого типа приведены на рис. 1. Эти катализаторы были протестированы в реакции асимметрического эпексидирования алкенов йодозобензолом [10]. Стереоселективность реакции оказалась невысокой (9 -51% ee), однако в более поздних работах удалось добиться лучших результатов путём модификации структуры этого типа.

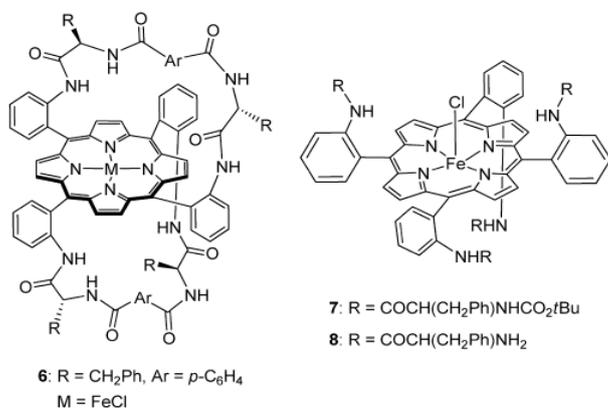


Рис. 2 Конформационно жёсткий (слева) и нежёсткий (справа) хиральные порфирины железа

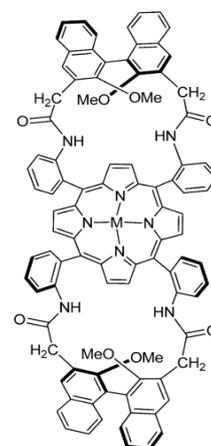


Рис. 3 Порфирин железа с хиральными бинафтильными заместителями

Было высказано предположение, что конфигурация образующегося эпоксида задаётся на стадии переноса атома кислорода от атома железа на алкен. Следовательно, жёсткая фиксация хирального фрагмента непосредственно над и под атомом железа должна привести к увеличению селективности эпоксирирования. Для проверки этого предположения были синтезированы два комплекса, имеющие одинаковое число однотипных хиральных остатков (L-фенилаланин), введённых в одни и те же положения порфиринового макроцикла. Различие состояло в том, что в одном комплексе хиральные остатки попарно соединили над и под плоскостью цикла, тем самым зафиксировав их пространственное расположение (рис. 2). Этот комплекс показал существенно лучшие результаты по сравнению с «нежёстким» аналогом (50% ee vs. 12-21% ee) [11]. Более высокая энантиоселективность комплекса с жёсткой структурой связана с тесным пространственным сближением атома железа и вспомогательного хирального остатка аминокислоты.

Большое влияние на энантиоселективность эпоксирирования оказывает природа вспомогательного хирального заместителя. Так, комплексы на основе бинафтильной системы (рис. 3) показали высокую степень асимметрического наведения (81-97% ee) [12]. Примечательна высокая стабильность этого катализатора в условиях реакции: энантиомерный избыток оставался на уровне 80% даже после 16000 оборотов катализатора.

Несмотря на все перечисленные выше преимущества порфириновой системы, непростой синтез и низкие выходы порфириновых комплексов побуждают разрабатывать альтернативные каталитические системы на основе железа. Так, недавно в работе [13] для асимметрического эпоксирирования алкенов был предложен комплекс железа с ациклическим тридентатным хиральным лигандом, структурно напоминающий

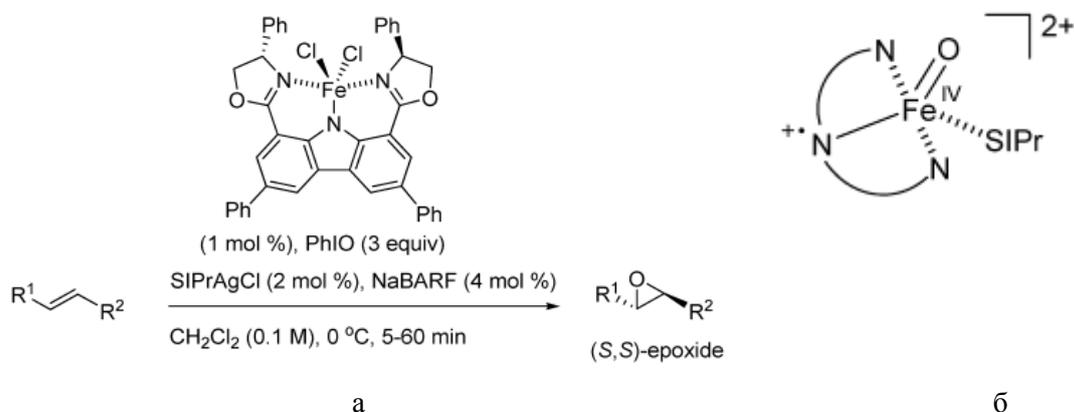


Рис. 4. А. Реакция асимметрического эпоксирирования алкенов, катализируемая комплексом железа с хиральным тридентатным лигандом; б. Предполагаемая структура интермедиата реакции эпоксирирования.

порфириновые системы (рис. 4а). Предполагаемым интермедиатом реакции эпоксирирования, как и в случае порфиринов железа, служит оксо-комплекс Fe^{IV} (рис. 4б). Данный катализатор показал высокую эффективность (загрузки катализатора около 1 мол. %, выходы эпоксида до 97%, малое время проведения реакции). Кроме того, синтетически доступны обе энантиомерные формы катализатора, что делает возможным синтез любого из энантиомерных эпоксидов.

Как упоминалось выше, одной из ключевых особенностей хиральных лигандов, обеспечивающих высокую стереоселективность каталитических реакций, является их конформационная жёсткость. Как правило, уменьшение относительной структурной подвижности комплекса, её фиксация в одной или небольшом числе конформаций приводит к увеличению селективности катализатора. Приведём несколько примеров, иллюстрирующих способы уменьшения конформационной гибкости металлокомплексных катализаторов.

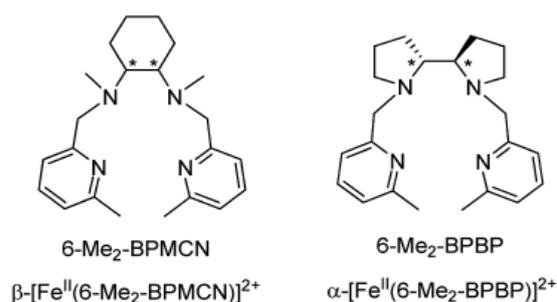


Рис. 5. Хиральные катализаторы реакции гидроксирирования алкенов

В работе [14] исследована реакция каталитического *цис*-гидроксирирования алкенов перекисью водорода в присутствии комплексов железа с хиральными тетраденатными лигандами на основе диаминоциклогексана и бипирролидина (рис. 5). Оказалось, что при переходе от комплексов 6- Me_2 -BPMCН к 6- Me_2 -BPBP доля основного энантиомера продукта

реакции значительно возрастает. Авторы связывают это с большей жёсткостью 6- Me_2 -BPBP-лиганда, фиксирующего *цис*- α -топологию комплекса.

Для достижения максимально эффективного асимметрического наведения важно обеспечить преимущественный подход катализатора с определённой стороны прохирального центра реагента. В связи с этим важна как жёсткость структуры катализатора (поскольку в разных конформациях предпочтительная ориентация реагента и катализатора часто оказывается различной), так и значительные пространственные

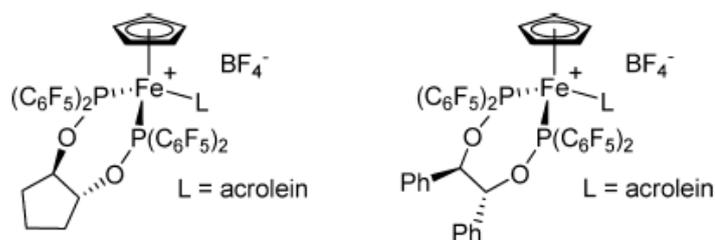
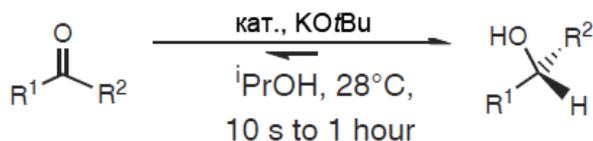


Рис. 6. Хиральные катализаторы реакции [4+2]-циклоприсоединения

препятствия на пути образования минорного стереоизомера. Это достигается введением объёмных заместителей, пространственная ориентация которых строго контролируется стереоконфигурацией молекулы, в непосредственной близости от имеющегося в лиганде элемента хиральности. Так, например, был предложен [15] эффективный катализатор [4+2]-циклоприсоединения, содержащий объёмные пентафторфенильные группы, расположенные в непосредственной близости от двух асимметрических атомов хирального 1,2-диола (рис. 6). Энантиоселективность присоединения α -замещённых акролеинов к разнообразным диенам оказалась высокой (84 - 100% ее), за счет эффективного экранирования *Re*-стороны алкена пентафторфенильной группой при сближении с координированным акролеином.

Большой успех достигнут в асимметрическом перекрёстном гидрировании (asymmetric transfer hydrogenation, ATH). Разработаны катализаторы, представляющие собой комплексы Fe(II) с лигандами PNNP-типа, содержащими остаток хирального 1,2-диамина [16] (рис. 7). Все комплексы тестировались в реакции гидрирования кетонов, источником водорода служил изопропанол (схема 1).

Схема 1:



Исследовано влияние объёма заместителя в хиральном фрагменте 1,2-диамина [16]. Оказалось, что замена остатка 1,2-диаминоциклогексана на 1,2-дифенилэтилендиамин (рис. 7 а. и б., соотв.) приводит к увеличению энантиомерного избытка (*S*)-1-фенилэтанола с 60% до 80%. Лучшее асимметрическое наведение в последнем случае объясняется большими пространственными препятствиями, создаваемыми фенильной группой в сравнении с метиленовой, при подходе катализатора к молекуле ацетофенона с *Si*-стороны (что приводит к образованию минорного *R*-энантиомера).

В более поздних работах [17] было показано, что перекрёстное гидрирование можно вести и в отсутствие основания, если использовать заранее депротонированный нейтральный комплекс железа (рис. 8а.). Изучение механизма реакции показало, что на

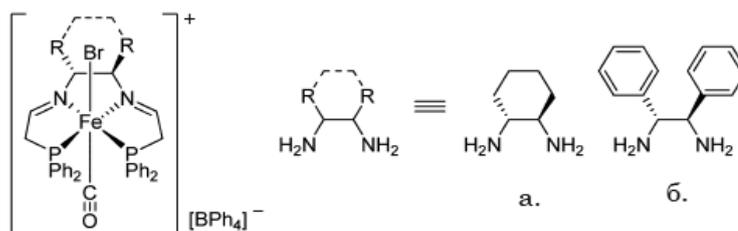


Рис. 7. Хиральные катализаторы асимметрического перекрёстного гидрирования

первом этапе происходит активация комплекса, в ходе которой одна из имино-групп восстанавливается гидрид-ионом. Оказалось, что если одну из имино-групп предварительно восстановить до amino-группы (рис. 8б.), реакция протекает без индукционного периода, и активность катализатора выше, чем лучших катализаторов на основе рутения и осмия и сопоставима с активностью фермента алкогольдегидрогеназы [18]. Стереоселективность реакции с участием частично восстановленного катализатора очень высока: во многих случаях энантиомерный избыток основного энантиомера достигает 100%.

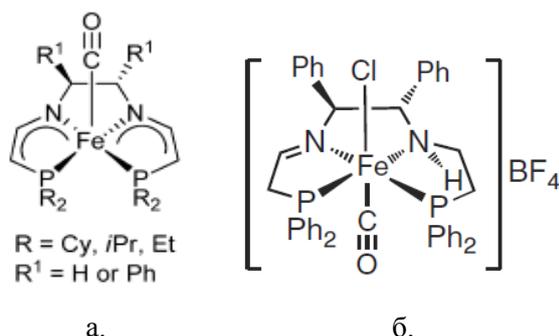
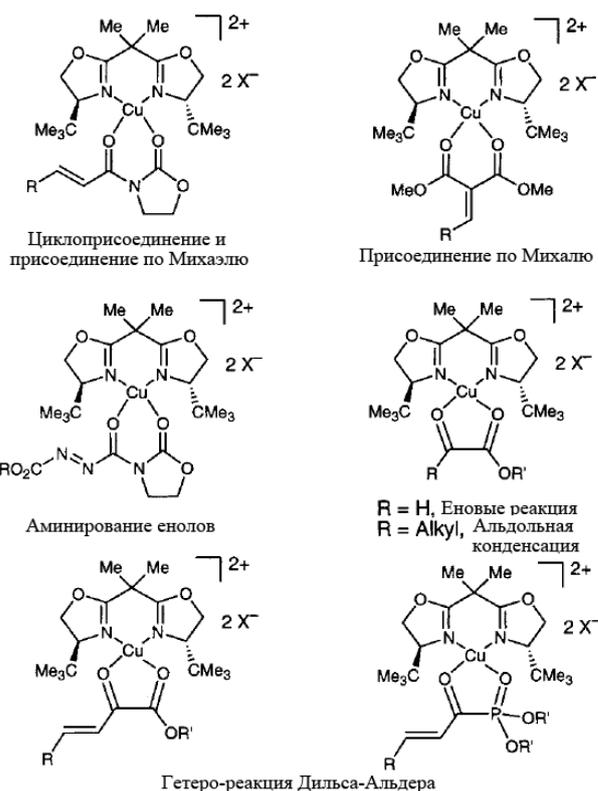


Рис. 8. Наиболее селективные катализаторы асимметрического перекрёстного гидрирования

2.1.2. Комплексы меди

Медь является широко распространённым в природе металлом и она находит применение в асимметрическом катализе. Среди комплексов двухзарядных ионов металлов первого переходного ряда комплексы меди проявляют максимальную устойчивость и, в то же время, высокую скорость обмена лигандов [19]. Поскольку эффективный хиральный катализатор не должен отщеплять хиральный лиганд в ходе реакции, однако должен быть способен быстро координировать субстрат и декоординировать продукт, перечисленные выше свойства комплексов меди (II) делают их очень перспективными в катализе. Комплексные соединения меди могут выполнять роль кислот Льюиса и оснований Бренстеда, активировать нуклеофилы (участвовать в переметаллировании), служить редокс-медиаторами и быть переносчиками карбенов и нитренов [20].

Катионные комплексы меди с бисоксазолином (box) [19,21,22] часто используются в асимметрическом катализе. Два асимметрических атома углерода, которые расположены близко к катионному металлоцентру, создают хиральное окружение вокруг координирующегося субстрата, значительно отличающееся для двух прохиральных сторон. Этому же способствует трициклическая структура комплекса, жёстко



фиксирующая его конформацию. Примеры аддуктов субстратов с комплексами меди с *box*-лигандом, образующихся в различных реакциях, приведены на рис. 9. Эти примеры показывают, что в энантиоселективные $\text{Cu}(\text{box})^{2+}$ -катализируемые превращения могут быть введены только те субстраты, которые предварительно модифицированы дикарбонильный или аналогичными группами, обеспечивающими ассоциацию субстрата и катализатора, с образованием искажённого плоско-квадратного координационного узла.

Сtereoхимический результат

Рис. 9. Аддукты различных субстратов с реакций, катализируемых комплексами бис(оксазолиновыми) комплексами меди

пространственного строения координационного узла катализатора. В этом смысле показателен переход от бидентатного *box*-лиганда к тридентатному бис(оксазолинил)пиридиновому лиганду *pybox* [23]. Хелатирующая координация субстрата в этом случае приводит к аддуктам с квадратно-пирамидальным окружением атома меди (рис. 10). Так, при координации 2-бензилоксиацетальдегида, возможно образование двух стереоизомерных комплексов (с экваториальным и апикальным расположением карбонильной группы в координационной сфере меди). Было показано, что при экваториальном типе координации, карбонильная группа оказывается более активированной для атаки нуклеофилов, чем при апикальной координации (вследствие транс-влияния пиридинового лиганда). Благодаря наличию динамического равновесия

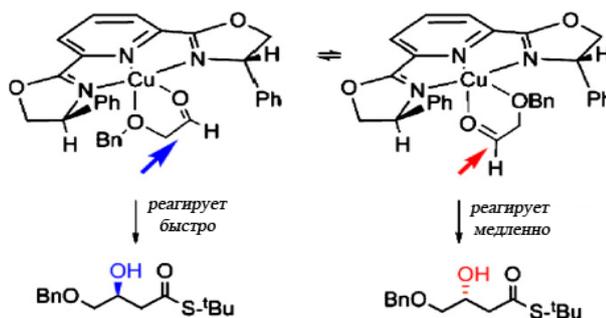


Рис. 10. Пространственное строение аддуктов α -бензилоксиальдегидов и комплексов меди с бис(оксазолинил)пиридиновым лигандом

между двумя аддуктами (субстрат – катализатор), присоединение нуклеофила идёт только к экваториально координированному карбонилу; именно геометрия такого аддукта определяет стереохимический результат реакции.

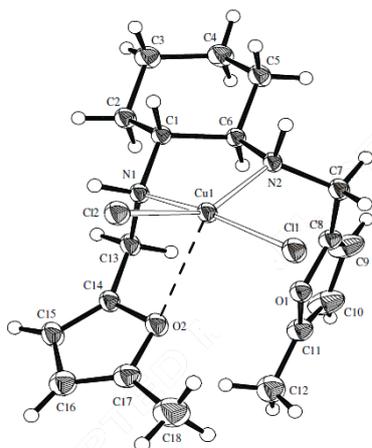


Рис. 11. Хиральный комплекс меди, содержащий асимметрический атом азота

Создание хирального окружения металла может быть результатом внутримолекулярного асимметрического наведения при комплексообразовании. Типичным примером является закрепление стереоконфигурации атома азота, имеющего три разных заместителя, после координации с атомом металла. Так, фиксация атома азота в определённой конфигурации была доказана для комплекса, полученного из энантимерно чистого производного 1,2-диаминоциклогексана (рис. 11) [24]. Кроме того, благодаря образованию слабой связи между одним из двух остатков фурана и медью, при образовании комплекса симметрия всей системы дополнительно понижается: C_2 -симметричный лиганд переходит в комплекс с группой симметрии C_1 . Подобные комплексы были протестированы в реакции Генри между нитрометаном и бензальдегидом и показали высокую стереоселективность (~90% ee).

Другим донорным атомом, координация которого с металлом приводит к образованию нового хирального центра, является сера в составе несимметрично замещённых сульфидов. В работе [25] были получены устойчивые на воздухе комплексы Cu(I) с хиральными фосфиносульфенилферроценами. Согласно данным РСА, в ходе реакции хирального лиганда с солью меди образуется единственный стереоизомер с определённой конфигурацией атома серы (рис. 12). Был получен целый ряд таких комплексов, с различающимися по стерическим и электронным свойствам заместителями при донорном атоме фосфора. Все соединения были протестированы в модельной асимметрической гетеро-реакции Дильса-Альдера. Оказалось, что наилучшую активность

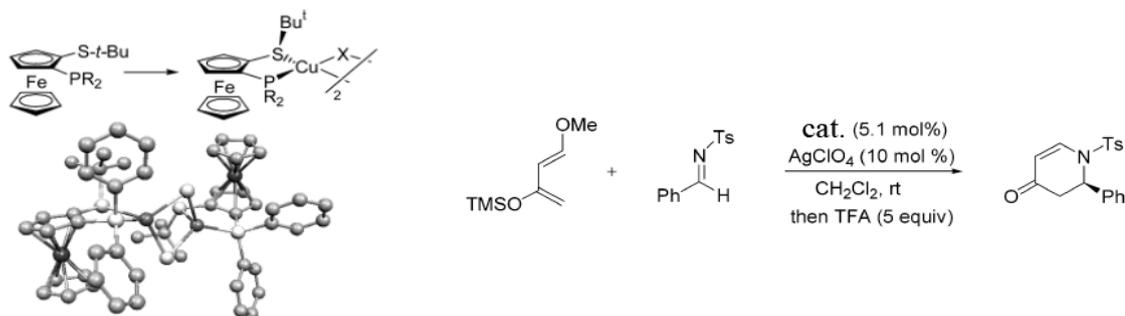


Рис. 12. Хиральные комплексы меди, содержащие асимметрический атом серы и катализируемая ими модельная гетеро-реакция Дильса-альдера

и селективность проявляет катализатор с объёмными нафтильными заместителями при атоме фосфора (выход 90%, 97% ee).

Близкое расположение объёмных хиральных заместителей и атома металла было успешно реализовано в комплексах меди (II) с N-гетероциклическими карбенами (NHC). Так, димерные комплексы меди (II) с NHC-лигандом, содержащим хиральный бинафтильный заместитель [26;27], проявили отличную регио- и энантиоселективность в реакции аллильного алкилирования (рис. 13).

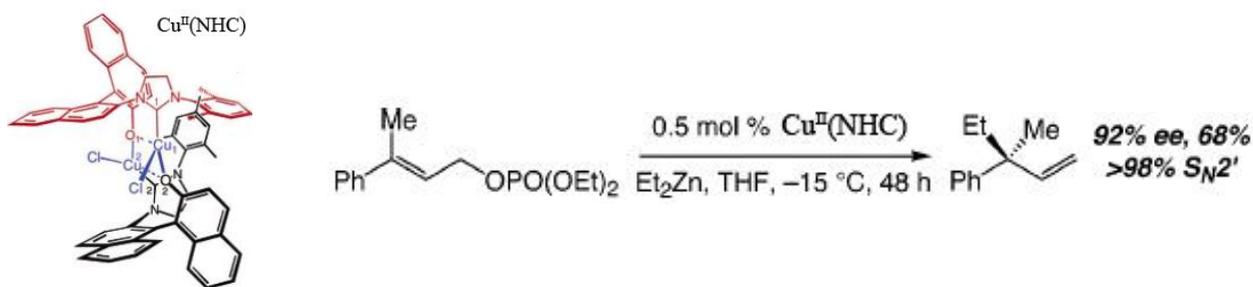


Рис. 13. Комплекс меди с хиральным NHC-лигандом и катализируемая им реакция асимметрического аллильного алкилирования

2.1.3. Комплексы кобальта

В результате координации металла могут возникать не только центры хиральности. Возникновение нового элемента хиральности (например, плоскости хиральности) в непосредственной близости от атома металла, как в случае координации ионов металлов с несимметрично дизамещёнными Cp-лигандами, оказывается предпосылкой высокой стереоселективности реакций с участием таких катализаторов. В качестве примера асимметрических превращений, катализируемых комплексами с планарной хиральностью,

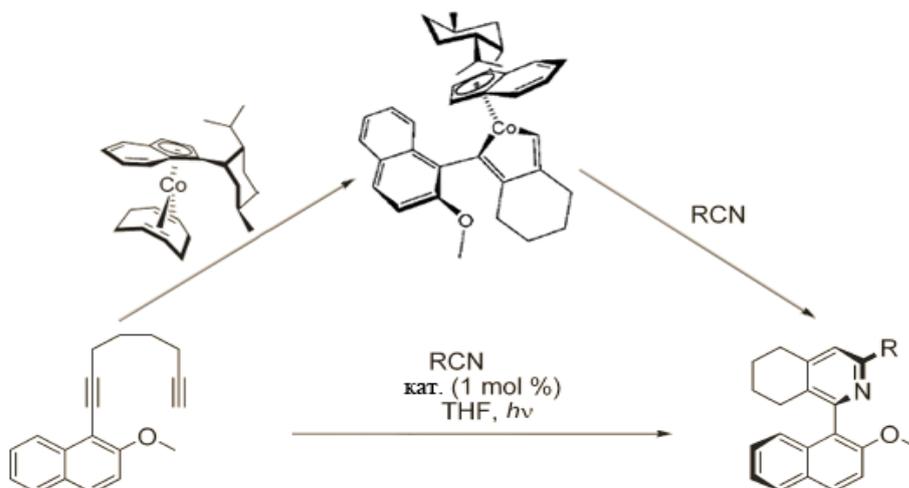


Рис. 14. Асимметрическое [2+2+2]-циклоприсоединение, катализируемое комплексом кобальта с планарной хиральностью

можно привести кобальт-катализируемое [2+2+2]-циклоприсоединение с образованием атропо-изомерных 2-арилпиридинов [28,29]. Продукт этой реакции имеет ту же конфигурацию, как и кобальтациклопентадиен, первоначально образующийся в результате присоединения диена к катализатору (рис. 14). Таким образом, конфигурация планарно-хирального фрагмента, имеет определяющее значение для конфигурации продукта.

Рассмотренный пример показывает, что понимание структуры реакционноспособного интермедиата реакции играет важную роль в рациональном дизайне хирального металлокомплексного катализатора. При этом особенности строения интермедиатов и переходных состояний должны быть таковы, чтобы максимально способствовать образованию одного из стереоизомеров и затруднить образование другого. В работе [30] изучалась реакция асимметрического циклопропанирования алкенов в присутствии саленовых комплексов кобальта в качестве хиральных катализаторов.

При этом хиральные заместители могут быть введены как в этилендиаминовый фрагмент саленового лиганда, так и в *орто*-положение фенольной группы арильного фрагмента. При наличии заместителей в *орто*-положении арильного фрагмента, атака алкена на промежуточно образующийся карбеноид вдоль связи Co-O пространственно затруднена, поэтому происходит атака вдоль связи Co-N. Если в этилендиаминовом фрагменте отсутствуют хиральные заместители (рис. 15 б), такая атака фактически происходит в ахиральном окружении и, поэтому, неселективна. В случае комплекса с хиральным диамином (рис. 15 а) сетероселективность реакции становится практически стопроцентной.

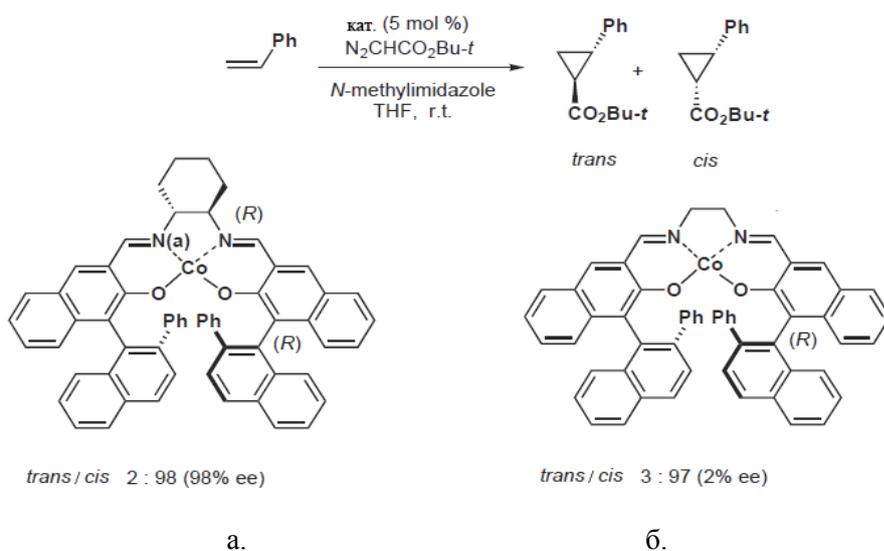


Рис. 15. Асимметрическое циклопропанирование алкенов в присутствии саленовых комплексов кобальта в качестве хиральных катализаторов.

Элементы хиральности, возникающие при образовании комплексов металлов, могут быть обусловлены не только строением лиганда, но и его расположением в координационном полиэдре металла. Такие соединения называются «комплексами с хиральностью на металле» (chiral-at-metal complexes). Например, октаэдрические комплексы с тремя бидентатными лигандами типа $M(A-A)_3$, а также с двумя несимметричными тридентатными лигандами $M(A-B-C)_2$ существуют в форме двух энантиомеров (рис. 16). Избежать их рацемизации можно только в случае инертных комплексов, в которых диссоциация связей металл-лиганд затруднена.

В случае, если в хелатирующем лиганде присутствуют дополнительные элементы хиральности, возможна стабилизация комплексов только одной определённой конфигурации на атоме металла. Недавно были синтезированы инертные октаэдрические комплексы кобальта (III) с двумя хиральными тридентатными лигандами (рис. 17) [31-33], стереохимическая конфигурация атома металла в которых во всех случаях полностью контролировалась конфигурацией хирального фрагмента лиганда.

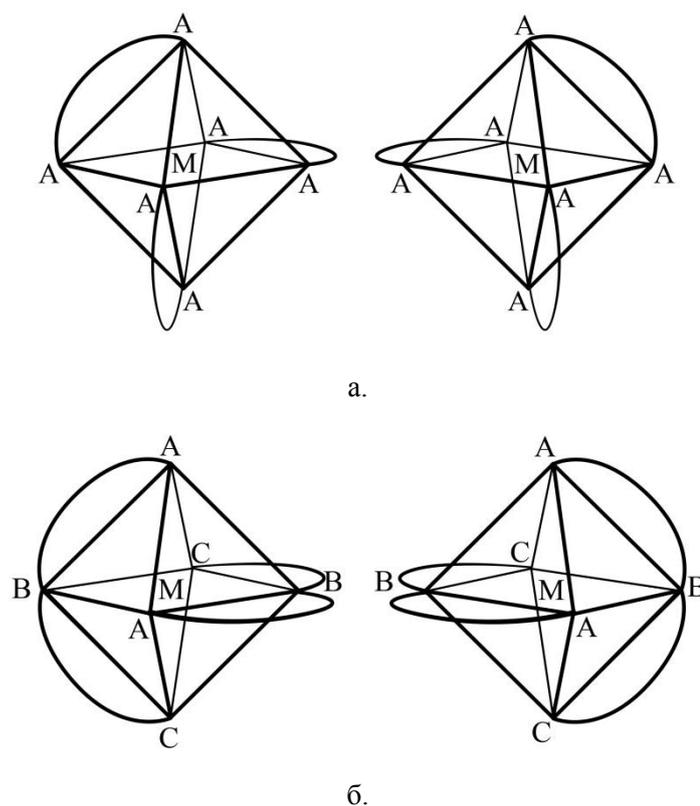


Рис. 16. Хиральные октаэдрические комплексы «с хиральностью на металле».

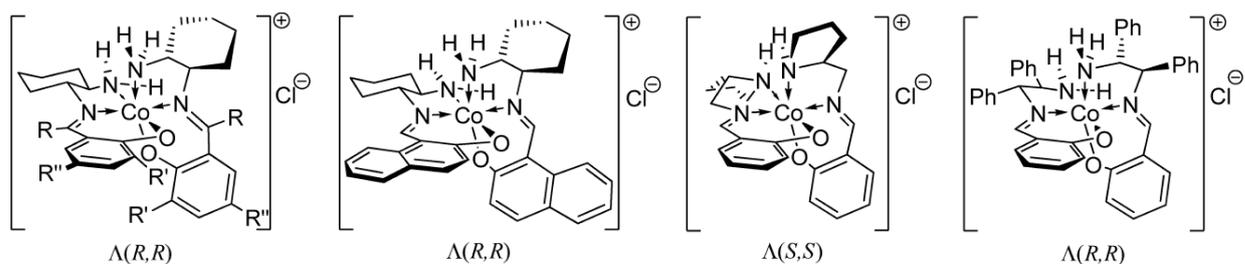


Рис. 17. Инертные октаэдрические комплексы кобальта (III) с «хиральностью на металле»

Данные комплексы были использованы как хиральные межфазные катализаторы в реакциях асимметрического эпоксирирования халконов [31], алкилирования [32] и присоединения эфиров оснований Шиффа глицина к акцепторам Михаэля [33]. Было показано, что комплексы могут эффективно обменивать противоион, переводя из водной в органическую фазу даже настолько сильно сольватируемые ионы как фторид-анион. Таким образом, каталитическая активность рассматриваемых кобальтовых комплексов обусловлена способностью образовывать множество строго пространственно ориентированных водородных связей с субстратом или ионным реагентом, переносимым из водной фазы. Энантиомерные избытки продуктов реакций с участием этих катализаторов в значительной степени определялись природой хирального фрагмента в лиганде. Авторы данных работ утверждают, что металл-центрированный элемент хиральности вносит важный вклад в энантиомерное распознавание субстрат-катализатор.

2.1.4. Комплексы никеля

В отличие от соединений кобальта, большинство комплексов никеля с элементами хиральности на атоме металла не являются устойчивыми. Однако недавно был опубликован [34] первый пример никелевых комплексов с металл-центрированной хиральностью, имеющих стабильную стереоконфигурацию (рис. 18). Это тетраэдрические комплексы Ni(0), имеющие два хиральных фосфорамидитных лиганда и два координированных алкеновых фрагмента. Наличие элементов хиральности в лиганде приводит к образованию комплекса со строго определённой конфигурацией металлоцентра. Авторы показали, что данные соединения могут присоединять малые молекулы (CS_2 , алкины, сопряжённые еноны) взамен алкеновых лигандов. В настоящее время данные хиральные комплексы тестируются в качестве катализаторов асимметрических превращений.

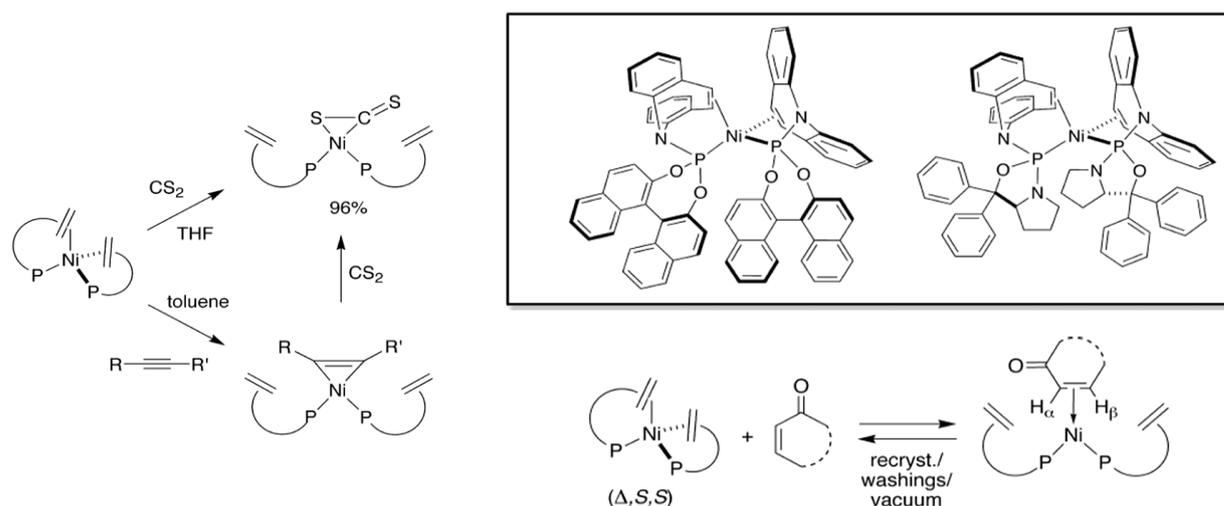


Рис. 18. Никелевые комплексы с металл-центрированной хиральностью, имеющие стабильную стереоконфигурацию и характерные примеры реакций с их участием

В последнее время в катализе часто используются комплексы пинцера типа. Известно несколько примеров комплексов с хиральными пинцерными лигандами, которые нашли применение в асимметрическом катализе [35-38] (рис. 19). В работе [38] исследовалась каталитическая активность комплексов никеля с пинцерным лигандом, имеющим два асимметрических атома фосфора с заданной конфигурацией (рис. 19 а, б). Заместители при атоме фосфора (метил и *трет*-бутил) были выбраны таким образом, чтобы их объём существенно различался. Полученные соединения показали высокую каталитическую активность в реакции присоединения по Михаэлю первичных и вторичных аминов к замещённым акрилонитрилам. Катализатор играет роль хиральной кислоты Льюиса и активирует акцептор Михаэля путём координации по атому азота нитрильной группы. К сожалению, высокой стереоселективности добиться не удалось (лучший результат – 46% ее для наиболее пространственно нагруженного нитрила).

Ряд аналогичных превращений был проведён с использованием другого хирального пинцерного комплекса никеля - $[\text{Ni}((R,S_p)\text{-Pigiphos})(\text{L})]^{2+}$ (рис. 19 в) [35-37]. Лиганд (*R,S_p*)-Pigiphos имеет два стереоцентра на атомах углерода, один на атоме фосфора и два

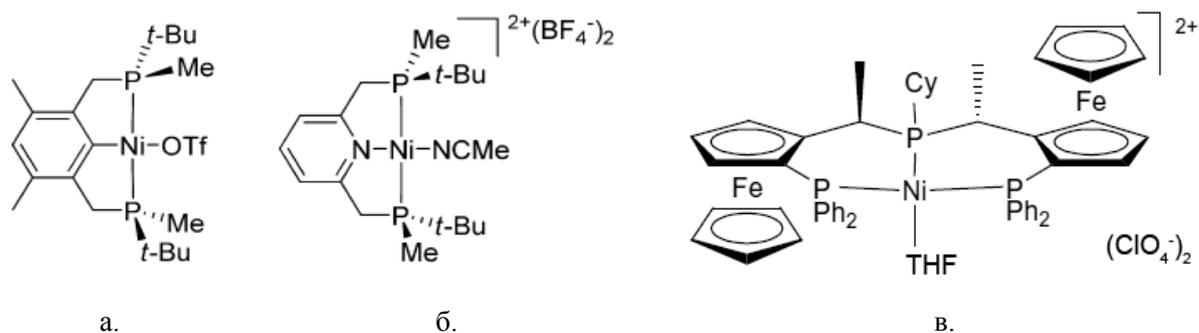


Рис. 19. Комплексы никеля с хиральными пинцерными лигандами

планарно-хиральных ферроценильных фрагмента. Как и в предыдущем примере, активирующая роль катализатора сводилась к координации акцептора Михаэля. Координированный акцептор Михаэля, который находится в хиральном окружении, создаваемом лигандом, легко присоединяет такие нуклеофилы, как амины [35] и фосфины [37], а также вступает в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [36]. Примечательно, что благодаря наличию объёмных дифенилфосфиновых групп,

происходит предпочтительная координация стерически ненагруженной молекулы нитрила, по сравнению с другими, более объёмными, нуклеофильными молекулами, имеющимися в реакционной смеси. Стереоселективность реакций с участием комплекса $[\text{Ni}((R,S_p)\text{-Pigiphos})(L)]^{2+}$ во многих случаях оказалась высокой (лучшие результаты для аминирования - 96% ee, для фосфонирования – 94% ee, для циклоприсоединения – 98% ee).

В приведённых выше реакциях комплексы никеля (II) играли роль кислот Льюиса. При этом только один из двух реагентов был координирован по атому металла в ходе реакции. Можно ожидать, что одновременная фиксация двух реагентов в координационной сфере металла и их последующее взаимодействие должно привести к высокой стереоселективности превращения. Такой эффект действительно был обнаружен в работах [39,40]. Авторы сравнивали активность моноядерных комплексов никеля и биядерных комплексов с хиральными лигандами, способными жёстко фиксировать рядом два атома металла (рис. 20). Оказалось, что биядерные комплексы никеля, в отличие от моноядерных, проявляют исключительно высокую стереоселективность в реакции Манниха. Авторами была предложена модель переходного состояния, в которой наблюдается кооперативное активирующее действие двух никелевых центров, один из которых находится в O_2O_2 -окружении, а другой - в N_2O_2 -окружении.

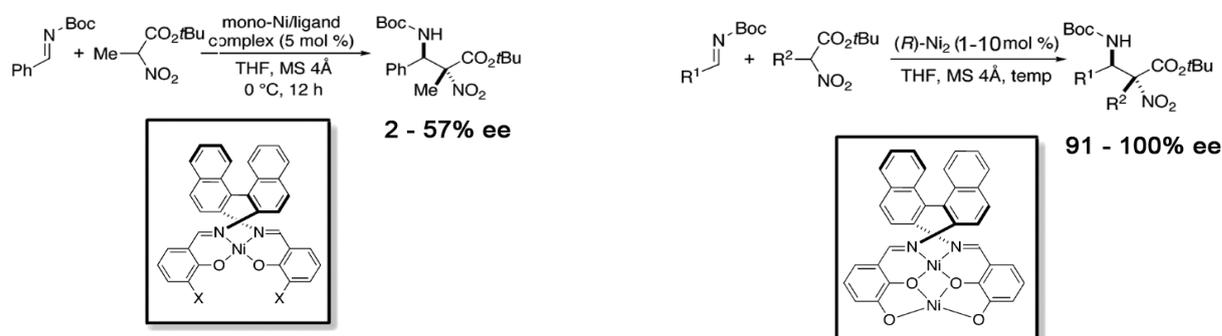


Рис. 20. Хиральные моно- и биядерные комплексы никеля в асимметрической реакции Манниха

Нельзя не упомянуть большой пласт работ, посвящённых стереоселективному синтезу аминокислот в координационной сфере хирального никелевого комплекса основания Шиффа глицина и (*S*)-бензилпролиламинобензофенона (**GlyNi**, рис. 21) и аналогичных соединений. Идея была предложена проф. Ю.Н.Белоконом [41]. Сущность подхода состоит в том, что простейшая ахиральная аминокислота (глицин) вводится в состав координационной сферы иона металла, содержащей вспомогательный хиральный фрагмент пролина. После проведения стереоселективного превращения комплекс подвергается сольволизу, что приводит к выделению энантиомерно чистой химически модифицированной аминокислоты и регенерации вспомогательного хирального лиганда (*S*)-BPB (рис. 21).

Наиболее характерные типы превращений комплекса **GlyNi** представлены на рис. 22 [41]. Реакционная способность комплекса **GlyNi** определяется повышенной кислотностью протонов метиленовой группы глицинового фрагмента, обусловленной координацией с атомом никеля и превращением амино-группы в азометиновую. Таким образом, данный комплекс в депротонированной форме представляет собой нуклеофильную форму глицина. Недавно были опубликованы три обзорные статьи [42-44], в которых

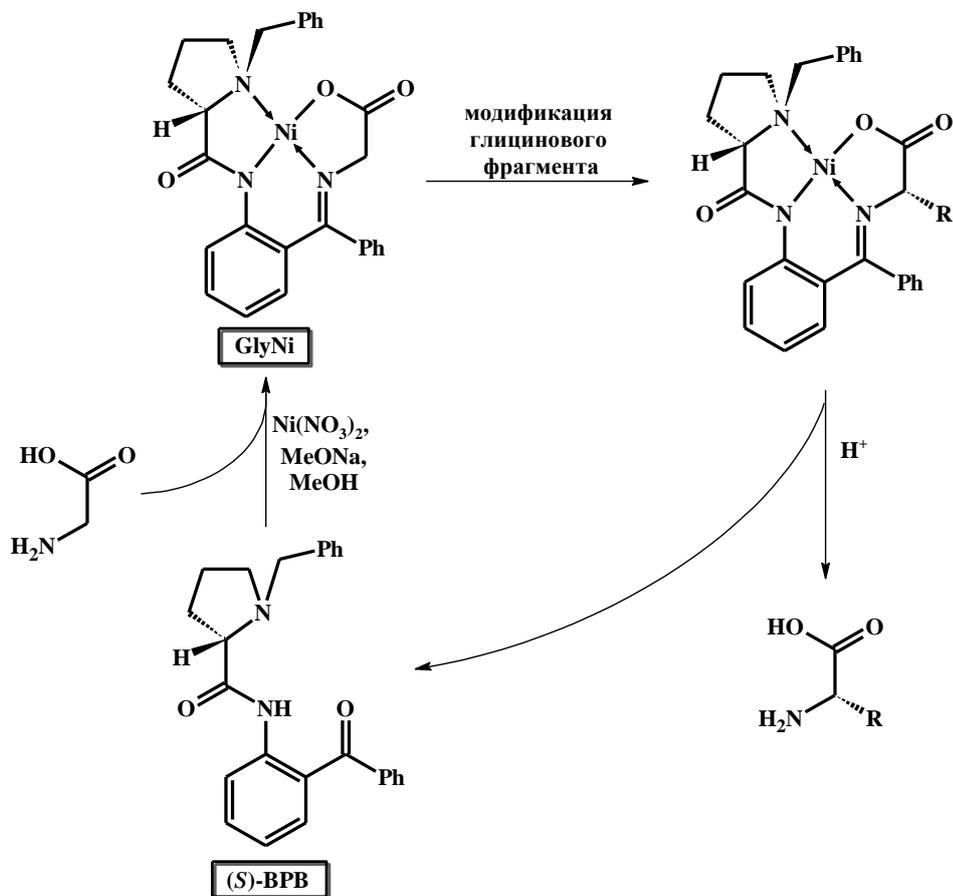


Рис. 21. Стереоселективный синтез аминокислот в координационной сфере хирального никелевого комплекса основания Шиффа глицина и (*S*)-бензилпролиламинобензофенона

суммированы все известные превращения комплекса **GlyNi** и родственных ему соединений, поэтому в настоящем обзоре остановимся лишь на структурных особенностях этих комплексов, которые обуславливают стереоселективность превращений с их участием.

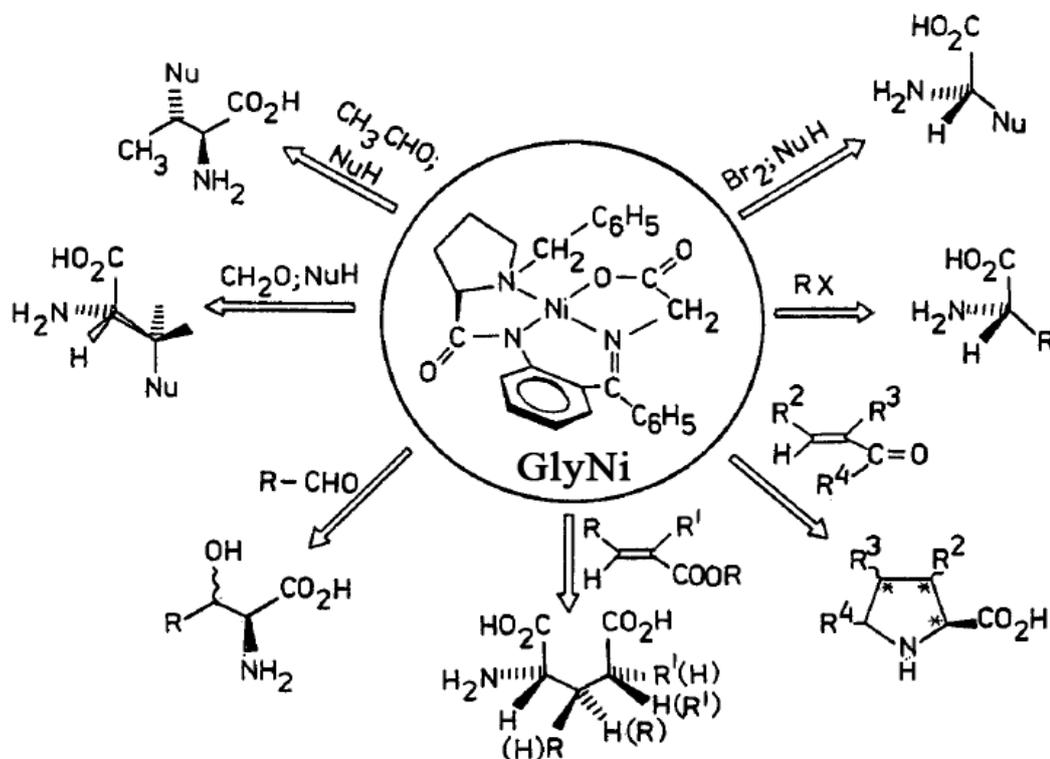


Рис. 22. Характерные типы превращений комплекса **GlyNi**

В комплексе **GlyNi** (рис. 23 а) хиральный пролиновый фрагмент и модифицируемый фрагмент глицина жёстко зафиксированы в пространстве относительно друг друга. Это достигается путём объединения их в один тетрадентатный лиганд и его координации с ионом никеля с образованием плоско-квадратного комплекса. Кроме того, при координации с ионом никеля возникает новый стереоцентр на атоме азота пролинового фрагмента, конфигурация которого однозначно определяется пространственной конфигурацией соседнего атома углерода. Эффективное экранирование одной из сторон прохирального α -глицинового атома углерода обеспечивается наличием у пролинового атома азота объёмного бензильного заместителя. Конформация, в которой этот заместитель располагается непосредственно над атомом никеля, стабилизирована за счёт слабого d- π -взаимодействия [45]. В этой конформации бензильная группа оказывается сближенной с α -атомом углерода глицина, что и позволяет эффективно влиять на относительную стабильность диастереомерных комплексов с различной конфигурацией α -атома углерода аминокислотного фрагмента. Были предприняты попытки влиять на диастереоселективность реакций с участием **GlyNi** путём изменения электронных и

стерических свойств бензильного заместителя за счёт введения в него различных заместителей (рис. 23 б). В некоторых случаях такой подход позволил улучшить стереохимический результат реакций данных комплексов [46-48], но широкого применения такие модифицированные комплексы не нашли, вероятно, по причине меньшей доступности исходных реагентов для их синтеза.

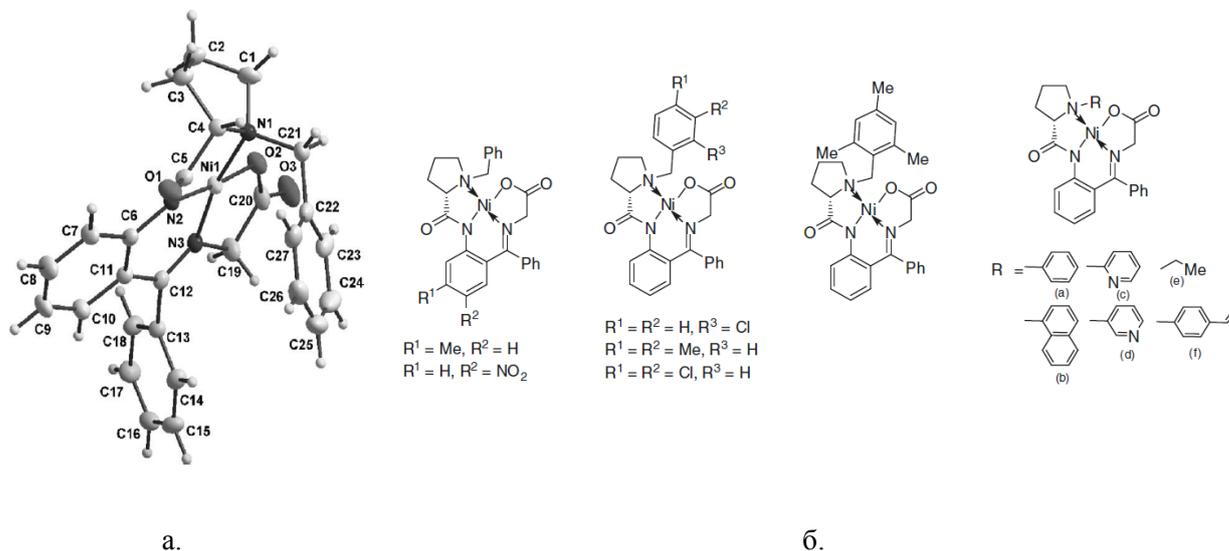


Рис. 23. а. PCA комплекса **GlyNi**. б. Варьирование стерических и электронных свойств хирального лиганда в комплексе **GlyNi**

Подводя итог первой части литературного обзора, перечислим основные структурные факторы, способствующие стереоселективному протеканию реакций с участием хиральных металлокомплексов. Все эти факторы обусловлены требованиями максимальной стерической дифференциации различных направлений атаки на прохиральные центры субстрата):

1. Наличие сильно отличающихся по объёму заместителей у хиральных центров
2. Максимально близкое расположение элементов хиральности и металлоцентра:
 - а. фиксация определённой конформации комплекса, в которой достигается максимальное сближение стереогенных элементов и металлоцентра (за счет увеличения конформационной жёсткости комплекса)
 - б. создание новых элементов хиральности в результате координации с металлоцентром: фиксация стереоконфигурации донорных атомов азота и серы, образование хиральных мотивов расположения лигандов в координационной сфере (комплексы с хиральностью на металле), образование комплексов с планарной хиральностью и т.п.
3. Настройка типа координации субстрата и реагента:

а. оптимизация хирального окружения субстрата таким образом, чтобы обеспечить максимальную реакционную способность того вакантного координационного места, расположение в котором приводит к наиболее реакционноспособным частицам

б. обеспечение координации как субстрата, так и реагента (например, при помощи биядерных структур) в хиральной координационной сфере металла.

2.2. Асимметрический электросинтез

Первая публикация в области хирального электросинтеза появилась достаточно давно, в 1967 г [49]. С тех пор было предложено много подходов к решению этой задачи, однако, в большинстве случаев, степень наведения в условиях электросинтеза оказывалась недостаточно высока и эффективность электрохимических методов создания хиральных центров значительно уступает классическим подходам, используемым в гомогенных химических и каталитических процессах.

Электрохимическая реакция - это сложный, многостадийный процесс, протекающий в специфических гетерогенных условиях на границе раздела фаз электрод-раствор. Он включает массоперенос, адсорбцию реагента на электроде и десорбцию продукта, собственно электронный перенос и т.д. Вследствие этого стереоконтроль электрохимических реакций определяется большим количеством факторов, и стереохимический результат такого превращения часто бывает трудно предсказать. Кроме того, влияние различных факторов часто бывает противоположным, в результате чего многие электрохимические реакции обладают низкой стереоселективностью.

В данном обзоре будут рассмотрены основные факторы, которые оказывают влияние на стереохимический результат электродного процесса, будут описаны подходы к асимметрическому электросинтезу и примеры их реализации на практике [1].

2.2.1. Стереоконтроль в электрохимических реакциях

2.2.1.1. Стерические и полярные факторы

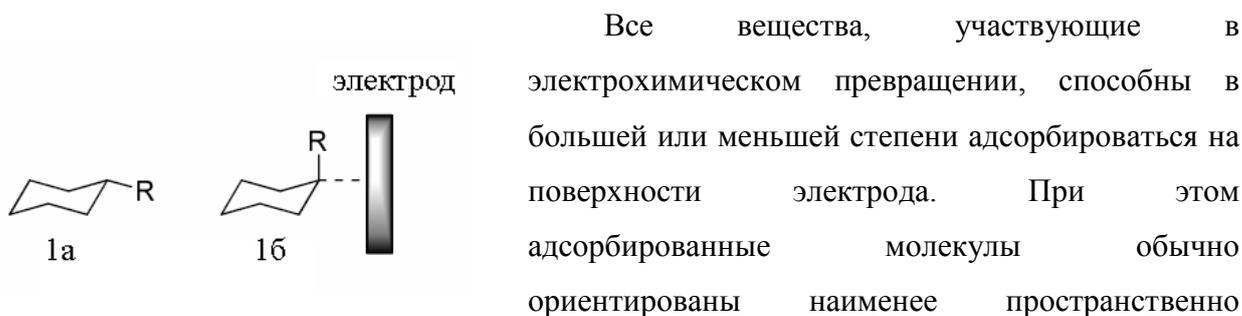


Рис. 24 Изменение конформации молекулы при адсорбции

Иначе говоря, сам электрод можно рассматривать в качестве объёмного заместителя. Это показано на рис. 24 на примере адсорбированного радикала замещённого циклогексана. В свободном состоянии замещённый циклогексан имеет конформацию, в которой заместитель находится в экваториальном положении. В случае адсорбированной молекулы электрод создаёт существенно большие пространственные затруднения, чем заместитель, поэтому в адсорбированном состоянии заместитель предпочтительно занимает аксиальную позицию.

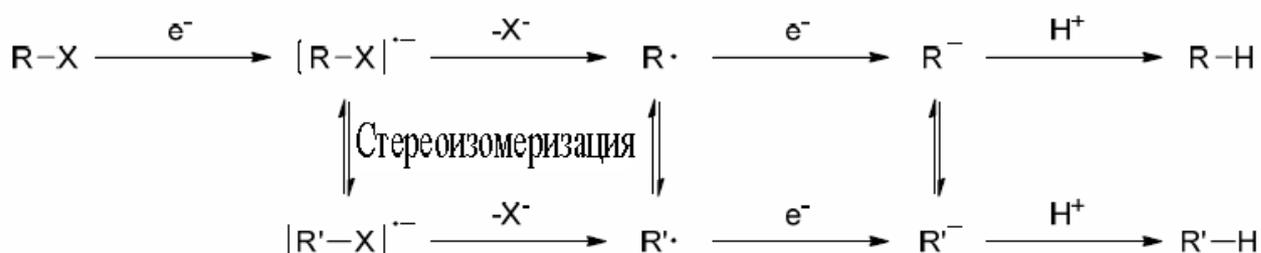
На пространственную ориентацию полярных частиц, участвующих в электродных процессах, оказывает влияние и электростатическое взаимодействие. При поляризации электрода вокруг него возникает электрическое поле. В непосредственной близости от поверхности электрода (расстояние $<10\text{\AA}$) напряжённость поля может достигать очень больших значений - до 10^8 В/см. В этом приэлектродном слое происходят процессы переноса электрона, адсорбции реагентов, а также последующие химические реакции. Таким образом, ориентация реагентов в пространстве влияет на стереохимию продуктов химического превращения.

2.2.1.2. Конформационная и конфигурационная стабильность

Сtereохимия реакций определяется конформационной и конфигурационной стабильностью промежуточных частиц, т.е. их способностью сохранять заданную стереохимическую конфигурацию. Конфигурационная стабильность молекул на границе раздела электрод-раствор может существенно отличаться от стабильности свободных частиц.

При оценке вклада этого фактора в стереохимический результат реакции, необходимо рассматривать соотношение констант скорости целевой химической реакции и скорости изомеризации интермедиата, т.е. нужно учитывать степень конфигурационной устойчивости образующихся реакционноспособных частиц. Рассмотрим, например, катодное восстановление алкилгалогенида R-X до соответствующего алкана R-H:

Схема 2:



Частицы, участвующие в этом процессе, по способности сохранять стереохимическую конфигурацию обычно располагаются в следующий ряд: $R-H > (R-X)^{\cdot-} > R^- > R^{\cdot}$. Однако, эта последовательность может изменяться и в обратном направлении, поскольку адсорбция аниона R^- может быть ослаблена из-за электростатического отталкивания от катода, в то время как адсорбция радикала может быть достаточно сильной. Вклад реакции изомеризации каждого интермедиата в стереохимию конечного продукта определяется также соотношением скорости стереоизомеризации и временем жизни этого интермедиата.

2.2.1.3. Термодинамический и кинетический контроль

При обсуждении стереохимического результата реакции на основе её механизма важно понять, определяется ли конфигурация продуктов их термодинамической стабильностью или же она является кинетически контролируемой. Для этого необходимо знать равновесное соотношение стереоизомерных продуктов. Обычно информацию об относительной термодинамической стабильности диастереомеров получают из квантово-химических расчётов.

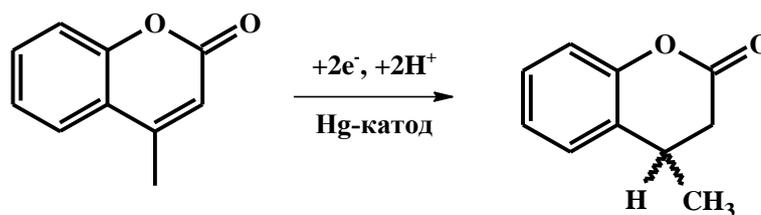
2.2.2. Методы наведения хиральности в электрохимических реакциях

После того, как рассмотрены основные факторы, влияющие на стереохимию продуктов электрохимических процессов, перейдём к описанию практических приёмов проведения асимметрического электросинтеза. Несмотря на то, что эта область химии начала развиваться сравнительно недавно, к настоящему моменту уже разработано достаточное количество подходов к электросинтезу оптически активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет использование хиральных веществ, адсорбирующихся на поверхности электрода, применение хирального фонового электролита, хиральная модификация поверхности электрода и внутримолекулярное наведение хиральности.

2.2.2.1. Хиральные адсорбенты

В большинстве работ, в которых использован этот метод, в качестве веществ, адсорбирующихся на межфазной границе электрод-раствор, применяли оптически активные алкалоиды. Было показано, что степень наведения хиральности в этих условиях сильно зависит как от структуры субстрата, так и от выбора алкалоида. Так, восстановление прохирального 4-метилкумарина в условиях электросинтеза [49;50] при использовании спартеина в качестве хирального адсорбента позволило получить максимальный энантиомерный избыток только 17%:

Схема 3:



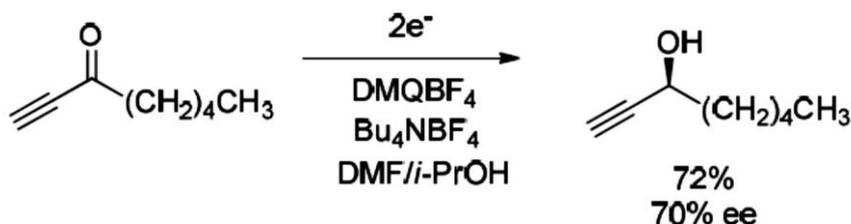
алкалоид = спартеин (0,07 экв.), pH 5,4: 17% ee (R)

алкалоид = иохимбин (0,01 - 0,05 экв.), pH 2-3: 47-67% ee (R)

Позднее было проведено систематическое исследование энантиоселективного электровосстановления широкой серии 4-замещённых кумаринов. Оптимизация условий электролиза позволила достичь энантиомерного избытка в 67% [51-53].

Активно изучалось асимметрическое восстановление прохиральных кетонов (например, ацетофенона и различных ацетилпиридинов) в соответствующие хиральные спирты [54-61]. Энантиомерный избыток в 48.8% был достигнут при применении соли стрихнина в качестве хиральной добавки [55]. Описано также асимметрическое восстановление ацетофенона в водном DMF, содержащем тетрафторборат N,N-диметилэфедрина, а также восстановление этинилпентилкетона в смеси изопропанол/DMF, содержащей тетрафторборат N,N-диметилхининия (DMQ) [62;63]. Энантиомерные избытки в этих реакциях составили 55% и 70%, соответственно:

Схема 4:



Изучение асимметрического восстановления двойной C=N связи проводили на примере прохиральных оксимов [60,61,64-66]. Максимальный энантиомерный избыток составил 18% [61].

Асимметрическое электровосстановление *гем*-дигалогенидов до хиральных моногалогенидов изучено в работах [67;68]. Максимальный энантиомерный избыток в реакции катодного восстановления 1,1-дибром-2,2-дифенилциклопропана в присутствии $5 \cdot 10^{-4}$ М эметина составил 44.3% [68].

Адсорбция частиц на границе раздела электрод-раствор сильно зависит от условий проведения электролиза. Потенциал электрода, фоновый электролит, растворитель, pH, материал катода, концентрация реагентов и другие факторы, влияющие на степень

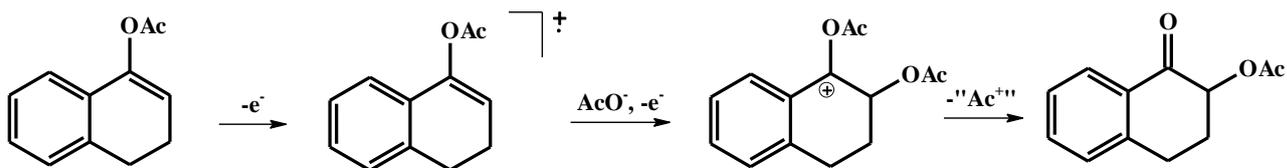
адсорбции, оказывают также значительное влияние и на стереохимический результат реакции, вплоть до инверсии стереохимической конфигурации продукта [69-72].

2.2.2.3. Хиральный фоновый электролит

Данный метод имеет существенный недостаток - он требует использования больших количеств хирального соединения. Тем не менее, он иногда используется [74;75]. Так, в данных условиях исследовались реакции асимметрического восстановления кетонов и иминов. Максимальные энантиомерные избытки составили соответственно 20% [73] и 8.95% [74]. В работе [76] авторам удалось добиться 44% избытка одного из энантиомеров в реакции анодного ацетоксилирования эфиров енолов.

Рассмотрим подробнее причины возникновения энантиоселективности при использовании хирального фонового электролита на примере анодного окисления эфиров енолов в смешанном растворителе $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}/\text{AcOH}$, которое протекает в соответствии со следующей схемой:

Схема 5:



В качестве фонового электролита использовалась тетраэтиламмониевая соль камфорсульфоновой кислоты (рис. 25 а). По мнению авторов [76], наведение хиральности просходит благодаря образованию ионных пар (рис. 25 б) между образующимся на первой стадии катион-радикалом и анионом фонового электролита. В ионной паре типа А метиленовые группы сульфонат-аниона и субстрата сближены и испытывают взаимное отталкивание. Такого невыгодного взаимодействия не наблюдается в ионной паре В, преимущественное образование которой является причиной появления избытка одного из

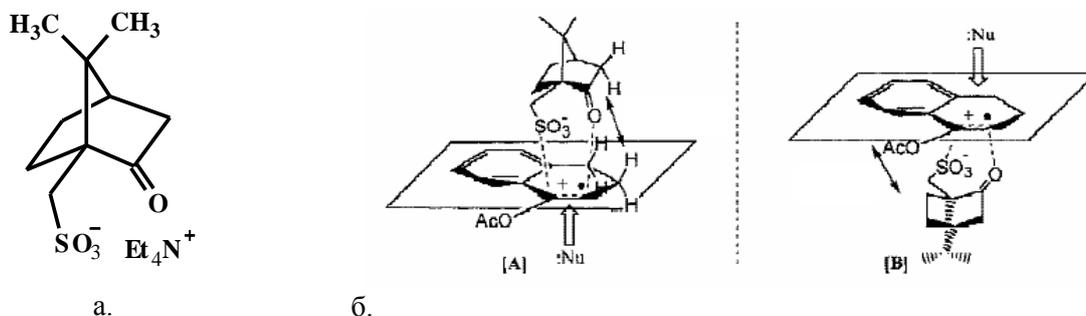


Рис. 25 а. Хиральный фоновый электролит – тетраэтиламмониевая соль камфорсульфоновой кислоты; б. ионные пары, образованные катион-радикалом и хиральным анионом фонового электролита

энантиомеров после атаки нуклеофила на катионный центр.

Приведенные примеры показывают, что недостатком рассматриваемого в данном разделе подхода является весьма невысокие значения асимметрических выходов при большом расходе хирального реагента.

2.2.2.4. Электрокаталитические реакции в присутствии хиральных катализаторов

В работах [77-79] было разработано электрохимическое Os-катализируемое асимметрическое дигидроксилирование алкенов. Процесс гидроксилирования проводят при помощи системы $I_2 - K_2OsO_2(OH)_4 - K_2CO_3$ (или K_3PO_4). Йод играет роль медиатора анодного процесса регенерации активных частиц осмия(VIII). В качестве хирального реагента в систему добавляют лиганд Шарплесса. Стереоселективность такого процесса гидроксилирования очень высока, для разных алкенов *ee* составляет от 86 до 100%. По всей видимости, энантиоселективность процесса обусловлена образованием *in situ* хирального комплекса осмия (VIII), который и является гидроксилирующим агентом. Образующиеся после окисления алкена осматы(VI) превращаются на аноде в OsO_4 , который после координации с хиральным лигандом снова участвует в реакции гидроксилирования.

Недавно появилась работа, в которой было проведено асимметрическое электрокаталитическое карбоксилирование 1-фенилэтилхлорида в присутствии хирального саленового комплекса кобальта [80] (рис. 26)

На основе анализа вольтамперометрических данных было выдвинуто предположение, что реакция инициируется взаимодействием восстановленной формы

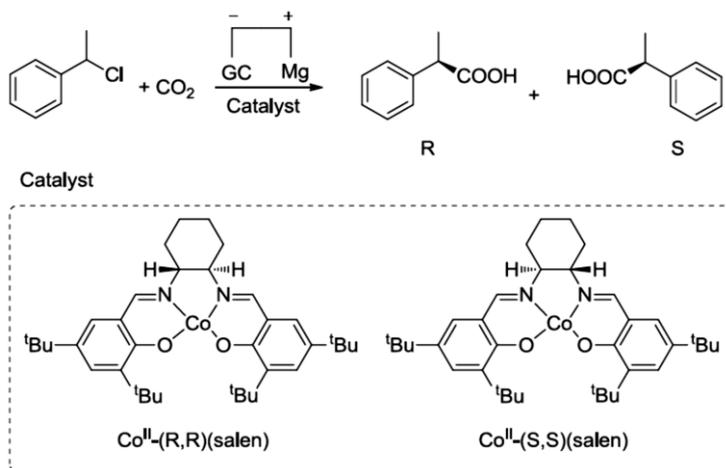
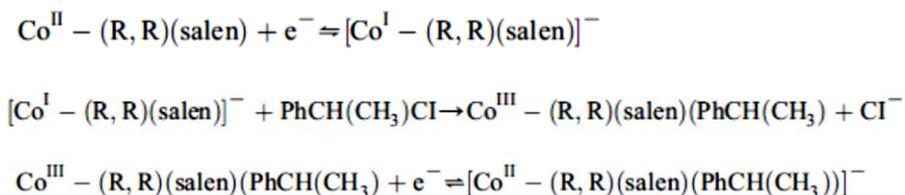


Рис. 26. Асимметрическое электрокаталитическое карбоксилирование 1-фенилэтилхлорида в присутствии хирального саленового комплекса кобальта

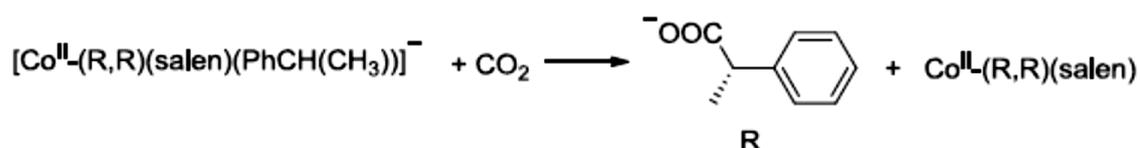
катализатора с 1-фенилэтилхлоридом, приводящим к образованию кобальторганического соединения:

Схема 6:



Взаимодействие его с углекислым газом приводит к хиральному продукту карбоксилирования:

Схема 7:



Энантиоселективность данной реакции оказалась довольно высокой: в некоторых случаях энантиомерный избыток достигал 83%. Однако выход продукта карбоксилирования не превышал 55%, хотя и варьировался в широких пределах (в зависимости от условий проведения реакции). Анализ побочных продуктов показал, что неустойчивость металлоорганического производного Co(II), распадающегося гомолитически с образованием радикала бензильного типа, является наиболее вероятной причиной не слишком высокого выхода, а восстановление этого радикала до аниона и его последующая нестереоселективная реакция с CO₂, по мнению авторов, является основной причиной небольшой суммарной стереоселективности процесса.

2.2.2.5. Применение хирально-модифицированных электродов

Хиральная модификация поверхности электрода является одним из самых многообещающих методов проведения асимметрического электросинтеза. К преимуществам этого подхода можно отнести малое количество хирального вещества, необходимого для проведения асимметрического синтеза, малая чувствительность к условиям проведения электролиза, а также возможность применения как в катодных, так и в анодных процессах. Хиральную модификацию поверхности электрода можно проводить различными способами. Известны примеры химической функционализации материала электрода, модификация путем нанесения на электрод хиральных полимерных пленок, а также другие методы. Примеры, иллюстрирующие возможности каждого метода, приведены ниже.

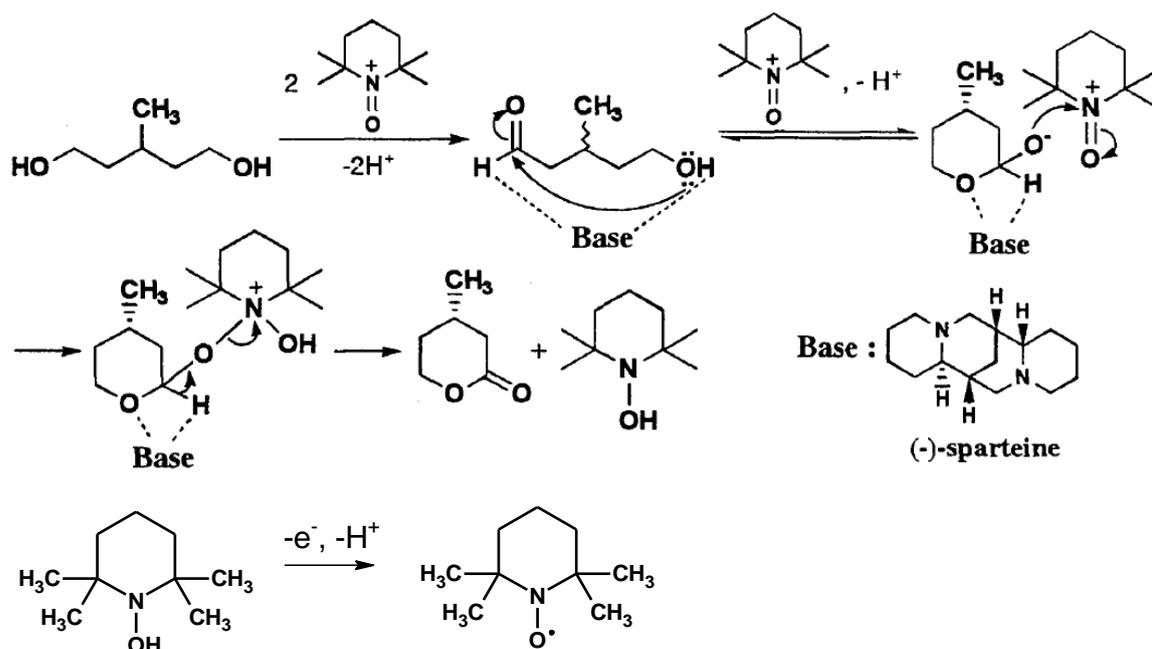
Впервые химически модифицированный хиральный электрод описан в работах [81;82]. При восстановлении прохиральных карбонильных соединений на катоде, модифицированном (S)-фенилглицином, были получены оптически активные спирты. Так, в реакции восстановления 4-ацетилпиридина максимальный энантиомерный избыток составил 14.5%. Модификация электрода (+)-камфорной кислотой была использована для окисления п-толилметилсульфида до хирального сульфоксида с 2.5% энантиомерным избытком [83].

Электроды, покрытые хиральными полимерными плёнками, как правило, показывают большую эффективность. В работах [84-89] были приготовлены электроды, покрытые оптически активными полиаминокислотами. Они были использованы в асимметрическом восстановлении кетонов и окислении сульфидов. Максимальные энантиомерные избытки, полученные в этих превращениях, составляют 43% и 93%, соответственно. Однако оказалось, что значение *ee* в случае окисления сульфидов плохо воспроизводится при использовании разных образцов полиаминокислоты.

Очень высокой энантиоселективности (до 99.5% *ee*) удалось достичь авторам работы [90]. Они разработали электрод из углеродного волокна, модифицированный полимером, содержащим в качестве боковых заместителей полимерной цепи иминоксильные радикалы ТЕМРО. Электрод был применён в реакции электрокаталитического окислительного сдвигания нафтолов в хиральные бинафтилы в присутствии в растворе (–)-спартеина в качестве хирального основания. Интересно отметить, что энантиоселективность реакции падает до 10% *ee* при проведении электролиза на чистом углеродном электроде в присутствии растворённого ТЕМРО.

Та же электрокаталитическая система использовалась в работе [91] в реакции окисления ахиральных диолов в оптически активные лактоны. Образование лактонов протекает с высокой стереоселективностью (98-100% *ee*) и в присутствии (–)-спартеина в качестве основания приводит к образованию (S)-энантиомеров. Интересно, что введение в реакцию рацематов диолов приводит к расходованию только одного из энантиомеров, т.е. достигается электрохимическое расщепление рацемата. Авторами был предложен следующий механизм образования лактонов (схема 8). Высказано предположение [90;91], что высокая энантиоселективность достигается за счёт сильного взаимодействия оксоаммониевой соли ТЕМРО, спартеина и диола в полости полимерной матрицы полиакриловой кислоты подходящего размера.

Схема 8:



Известны также примеры других типов модифицированных электродов. Так, в работе [92] был изготовлен электрод, покрытый тонким слоем глины (монтмориллонит), содержащей оптически активный комплекс трис-(1,10-фенантролин) рутения (II). Максимальный избыток одного из энантиомеров хиральных сульфоксидов в реакции окисления сульфидов на этом электроде составил 20%.

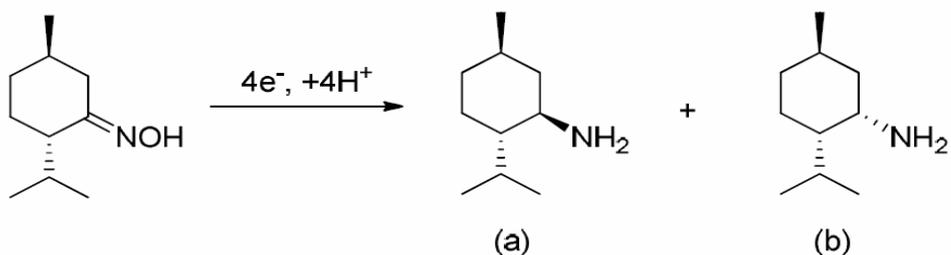
Ещё один подход к модификации электрода хиральным реагентом был реализован в работе [93]. Методом электрохимической интеркаляции было получено слоистое соединение графита с оптически активным катионом аммония (C_nNR₄⁺). Максимальный энантиомерный избыток хирального спирта в реакции восстановления фенил-*трет*-бутилкетона составил 9.3%.

2.2.2.6. Внутримолекулярное наведение хиральности

Энантиоселективные гомогенные реакции изначально хиральных субстратов, приводящие к образованию новых хиральных центров, хорошо известны. К настоящему времени также опубликовано несколько работ, посвящённых электрохимическим превращениям оптически активных веществ. В этих исследованиях проведены реакции катодного восстановления сложных эфиров хиральных спиртов и хиральных амидов α-кетокислот [94,105], оксимов [96], а также анодное окисление оптически активных олефинов [97].

Недавно был разработан эффективный метод электросинтеза ментиламина из оксима ментона [96]. Восстановление оксима ментона на ртутном катоде при -10°C позволяет преимущественно получить (-)-ментиламин (соотношение диастереомеров 4.1:1):

Схема 9:

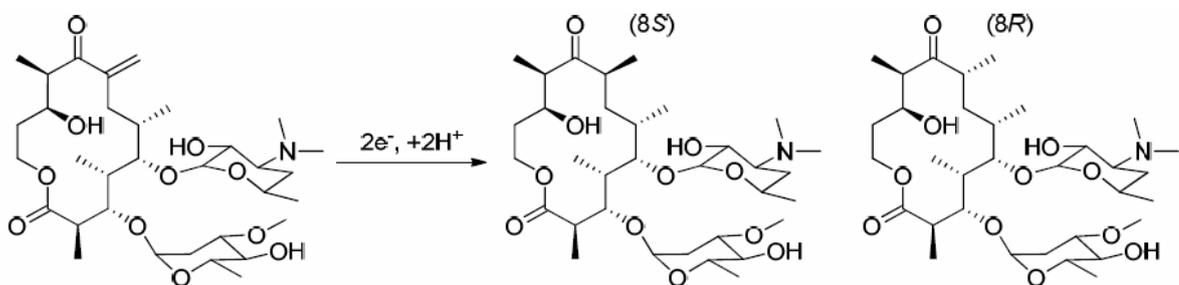


2% H_2SO_4 /10% aq. DME, -10°C , Hg-катод: 76% (a:b = 4.1:1)
 2% H_2SO_4 /MeOH, 20°C , Pb-катод: 99% (a:b = 1:2)

Изменение условий восстановления (применение свинцового катода и добавление 2% четвертичных солей аммония) приводит к увеличению выхода и изменению селективности реакции: основным продуктом становится (+)-ментиламин. Полученная смесь диастереомеров может быть легко разделена перекристаллизацией после превращения ментиламина в хлористый ментиламмоний.

Значительное различие в стереоселективности между химическими и электрохимическими процессами обнаружено в работе [98]. Известно, что каталитическое гидрирование 8-метиленолеандомицина даёт либо смесь примерно равных количеств (8R)- и (8S)-диастереомеров (в случае гидрирования на Pd/C), либо (8R)-метиленолеандомицин в качестве основного продукта при гидрировании на никеле Ренея. Восстановление этого соединения на ртутном катоде приводит к преимущественному образованию (8S)-диастереомера (соотношение диастереомеров 5:1):

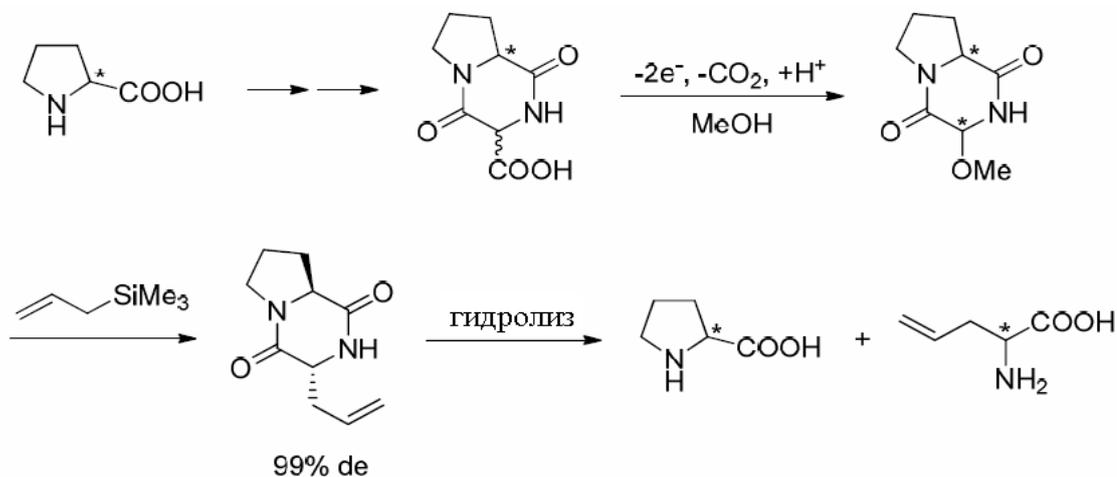
Схема 10:



В нескольких исследованиях была изучена реакция анодного метоксилирования хиральных соединений. В работах [99;100] было обнаружено, что анодное метоксилирование 5-метил- и 5-хлорметил-2-оксазолидинонов с последующим аллилированием приводит к 4-аллилированным продуктам с высокой

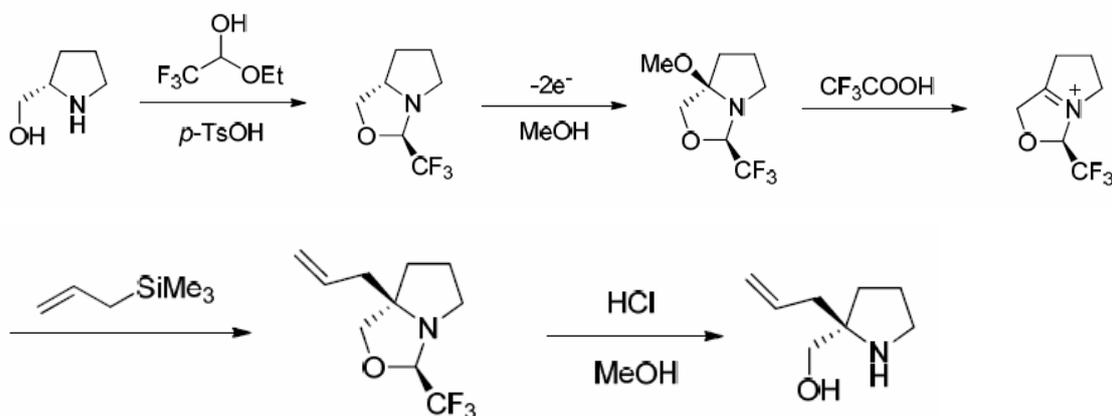
диастереоселективностью. Аналогичная последовательность превращений с циклическим дипептидом позволяет получать синтетически значимые хиральные прекурсоры:

Схема 11:



Ещё один интересный пример метоксилирования описан в работе [101]. Анодное окисление бициклического амина, полученного из (S)-пролинола и трифторацетальдегида, приводит к энантиомерно чистому продукту метоксилирования с прекрасной региоселективностью. Полученное соединение может быть легко превращено в (S)- α -аллилпролинол:

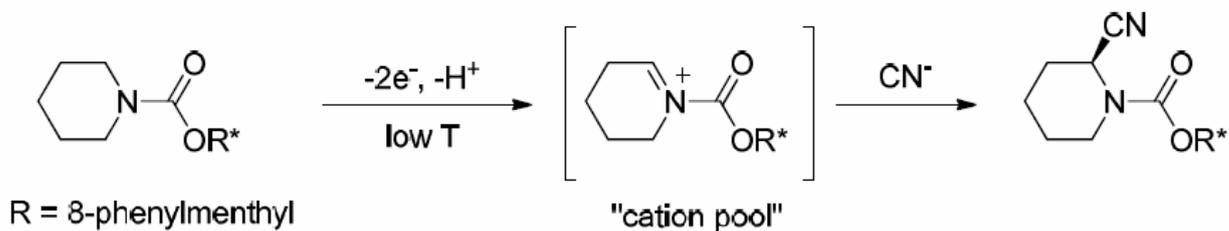
Схема 12:



В стереоселективном синтезе нашёл своё применение метод «накопления катионов» (“cation pool”), состоящий в генерировании и накоплении реакционноспособных катионных интермедиатов при низкотемпературном электролизе с последующим добавлением к ним нуклеофила [102]. В работе [103] этот подход был применён для проведения энантиоселективного цианирования. Авторы генерировали N-ацилиминиевый катион из хиральных циклических N-карбаматов путём анодного окисления при 0°C. Добавление к раствору *n*-Bu₃SnCN приводило к образованию α -цианированного продукта

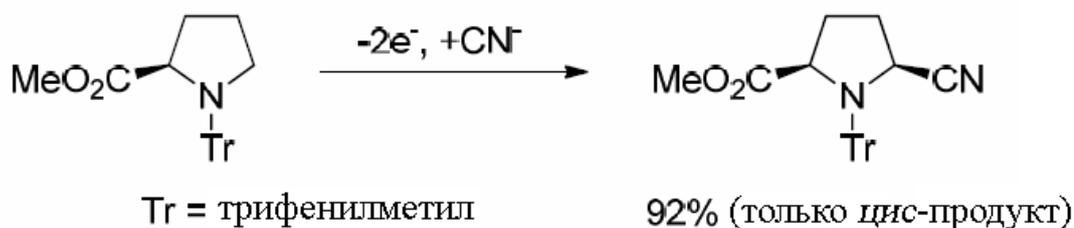
с выходом 40% и 85%-ным диастереомерным избытком. Добавление каталитических количеств β -циклодекстрина увеличивало значение *de* до 91%:

Схема 13:



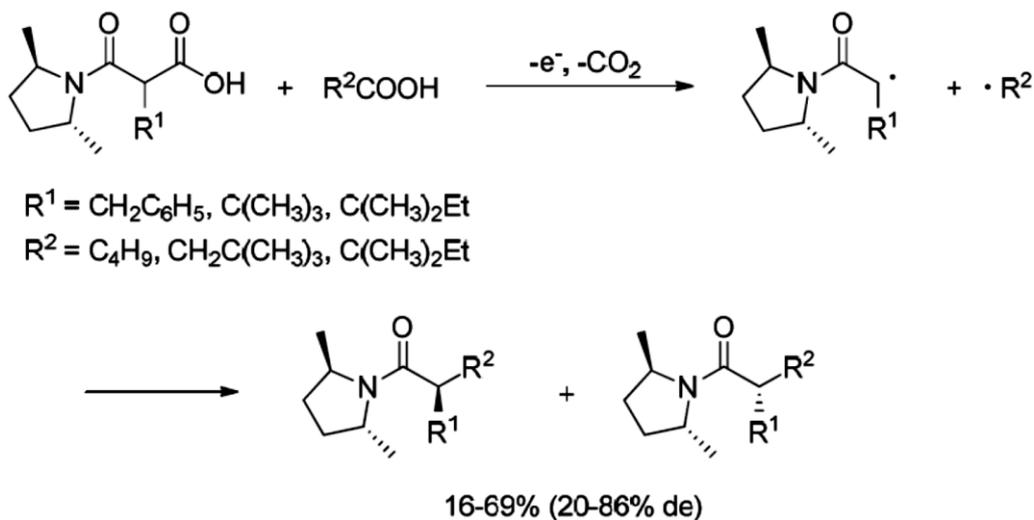
Интересное и простое с точки зрения практической реализации стереоселективное превращение было осуществлено в работе [104]. Авторы осуществили анодное регио- и диастереоселективное цианирование циклических аминов с защищённой аминогруппой триметилсилилцианидом. К достоинствам реакции следует отнести простоту проведения процесса (используется ячейка с неразделённым электродным пространством) и высокую стереоселективность (образуется только *цис*-продукт):

Схема 14:



Изучалась также и стереохимия реакций сочетания хиральных радикалов, генерируемых при анодном окислении карбоксилат-анионов. В работах [105, 106 с. 269-270] была исследована следующая реакция:

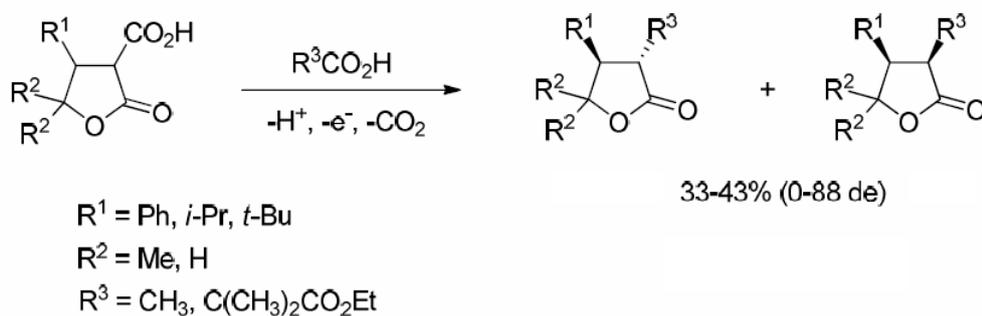
Схема 15:



Диастереоселективность этого превращения увеличивается при увеличении размера заместителей R^1 и R^2 , что объясняется соответствующим увеличением стабильности *Z*-конформации промежуточно образующегося радикала и увеличением стерических препятствий при *si*-атаке радикала R^2 .

Кросс-сочетание 2-карбоксивутиролактонов, имеющих хиральный центр в α -положении к образующемуся при окислении радикальному центру, позволяет получать 2-замещённые вутиролактоны с выходом 33-43% и диастереомерным избытком до 88% [106 с. 273-274]:

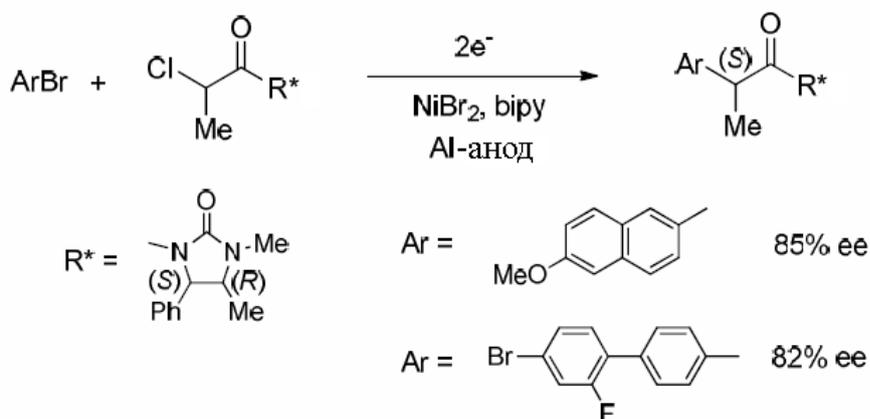
Схема 16:



Результаты, полученные в этих работах, свидетельствуют о том, что хорошая диастереоселективность может быть достигнута, если промежуточный радикал существует преимущественно в одной конформации, а заместители эффективно экранируют одну из сторон радикала от атаки второго реагента. Хиральные центры в β -положении карбоновой кислоты и более удалённые центры, как и ожидалось, сохраняют свою конфигурацию.

Высокая степень хирального наведения была получена авторами работы [107] в реакции электрохимического восстановительного Ni-катализируемого кросс-сочетания арилгалогенидов с хиральными производными α -хлорпропионовой кислоты:

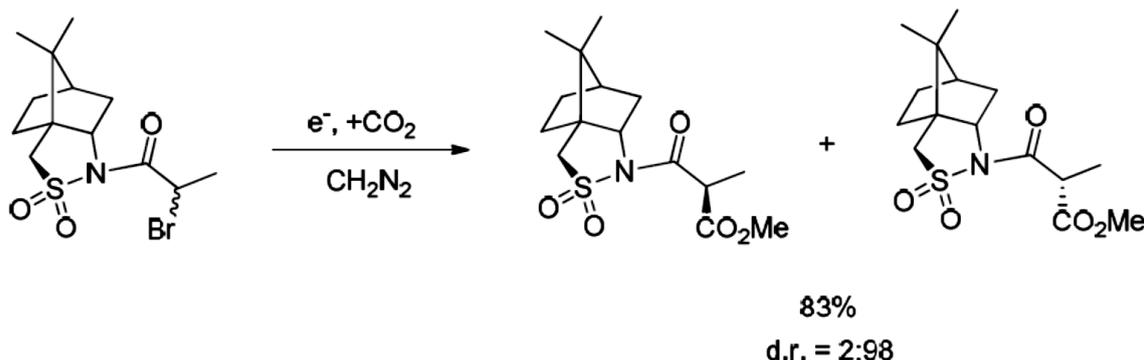
Схема 17:



Хроматографическое разделение полученных диастереомерных продуктов реакции на силикагеле позволяет получать энантиомерно чистые продукты кросс-сочетания.

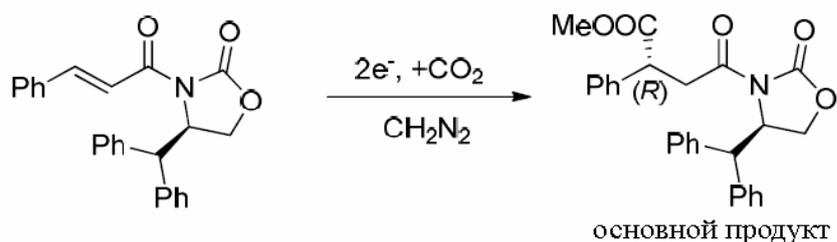
В работе [108] изучалось диастереоселективное электрохимическое карбоксилирование хиральных производных α -бромкарбоновых кислот. Применение в качестве вспомогательного хирального фрагмента циклического сульфонида камфоры позволило достичь отличной диастереоселективности (d.r.=98:2) при общем высоком выходе продукта (80%):

Схема 18:



Те же авторы [108] провели диастереоселективное катодное карбоксилирование хиральных производных коричной кислоты:

Схема 19:



При использовании в качестве вспомогательного хирального фрагмента 4-*R*-(дифенилметил)-оксазолин-2-она, среди двух диастереомерных продуктов преобладал *R*-изомер. Диастереомеры, полученные в соотношении 7:3, легко разделяются хроматографически.

2.2.2.7. Ферментативный электросинтез

В последние годы активно развивается асимметрический синтез с применением ферментов. Ведутся работы также и в области ферментативного электросинтеза. Приведём несколько характерных примеров.

Ферменты, иммобилизованные на поверхности электрода, могут быть использованы для катализа органических редокс-превращений. В работе [109] было показано, что кристаллы лактат дегидрогеназы имеют высокую стабильность и сохраняют свою

активность в ходе ферментативного электросинтеза молочной кислоты из пировиноградной. Авторы работы [110] разработали электрохимический процесс, включающий эффективное регенерирование NADP-H, которое сопряжено с реакцией восстановления, катализируемого термофильной алкогольдегидрогеназой (рис. 27).

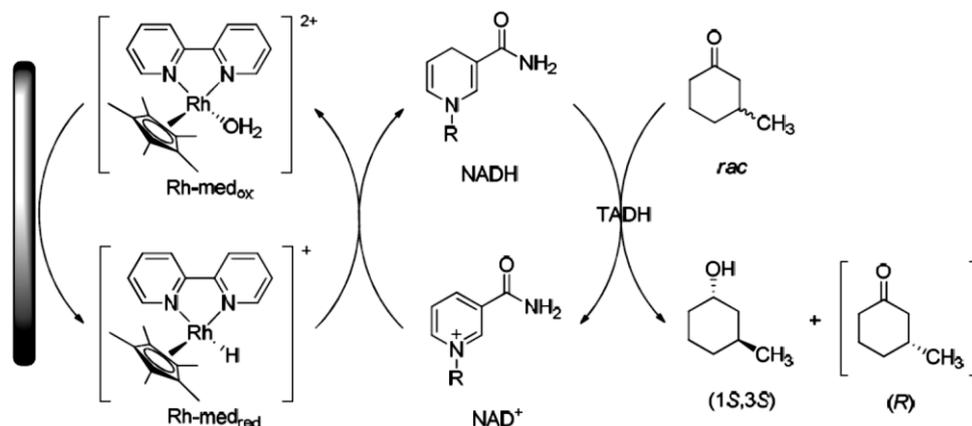


Рис. 27 Ферментативное асимметрическое электровосстановление кетонов

Из исходного рацемического кетона в этой реакции получается (1S,3S)-3-метилциклогексанол с диастереомерным избытком 96%. Применение в этом процессе октана в качестве второй жидкой фазы позволяет избежать дезактивации фермента продуктом.

2.2.3. Электрохимическое кинетическое расщепление рацемических смесей

Электрохимическое расщепление рацематов достигается при проведении окисления или восстановления в условиях, позволяющих различать энантиомеры. В работе [111] наблюдалось электроокислительное расщепление рацемического комплекса трис-(1,10-фенантролин)кобальта(II) на электроде, модифицированном хиральным глиняным покрытием.

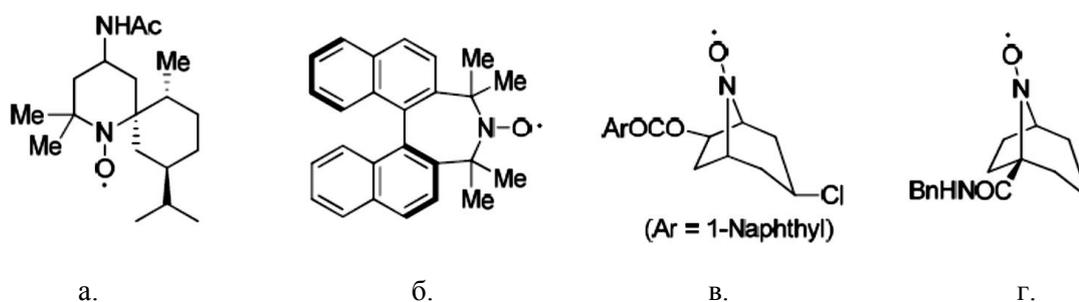


Рис. 28. Хиральные медиаторы окисления для кинетического расщепления рацемических спиртов.

Применение электрода, уже упоминавшегося в разделе 2.2.2.5 при обсуждении работ [89] и [90], в реакции электрокаталитического окисления рацемических спиртов в присутствии (-)-спартеина привело к окислению только (S)-изомера. В результате был выделен практически чистый (R)-изомер [112].

Недавно было показано, что хиральные медиаторы, такие как иминоксильные радикалы (рис. 28), могут быть успешно использованы в асимметрическом электросинтезе и расщеплении рацематов, приводя к оптически активным лактонам и спиртам [113-116]. В работе [114] проводили электроокисление спиртов при помощи медиаторной системы NaBr/хиральный иминоксил (рис. 28 б). Электролиз проводили в водной среде, органический субстрат вместе с хиральным иминоксильным радикалом был иммобилизован на частицах силикагеля (рис. 29).

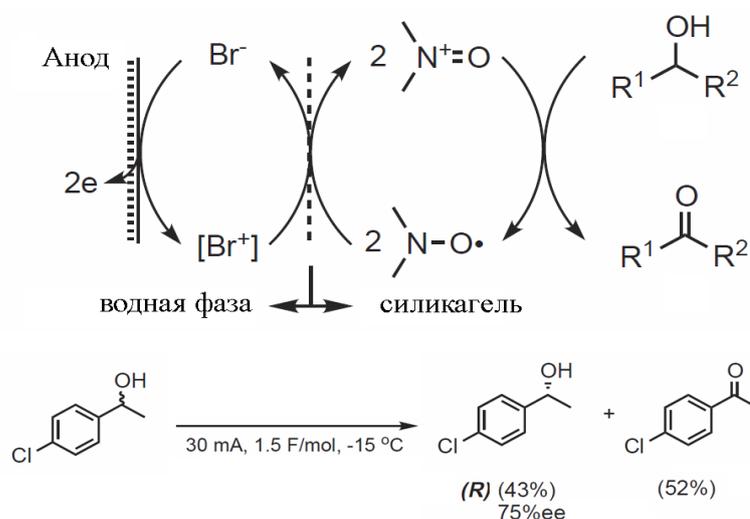
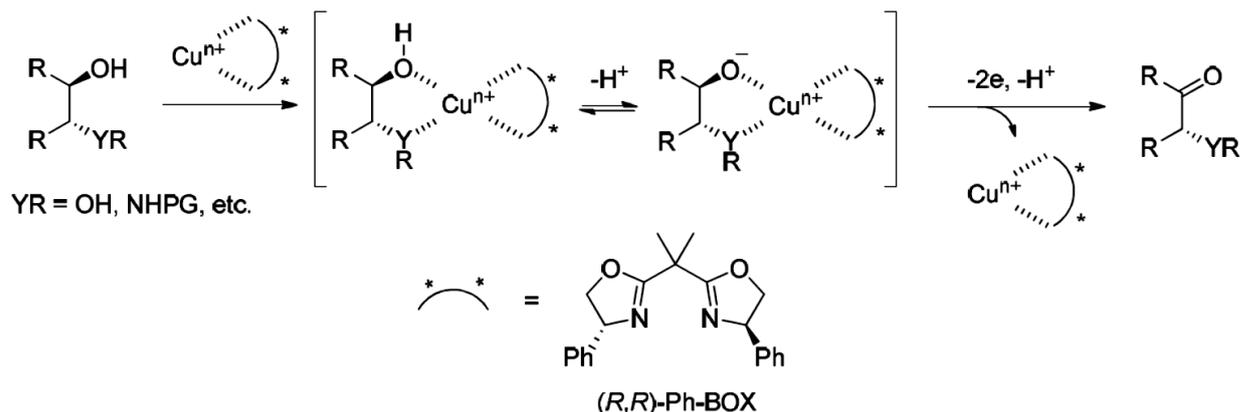


Рис. 29. Кинетическое расщепление спиртов с использованием двухфазной системы и хирального иминоксила в качестве медиатора

Кинетическое расщепление рацемического спирта удалось осуществить при пропускании через раствор недостаточного количества электричества (1.5 F/моль спирта). Выделенный непрореагировавший спирт содержал значительный избыток (R)-энантиомера (75% ee).

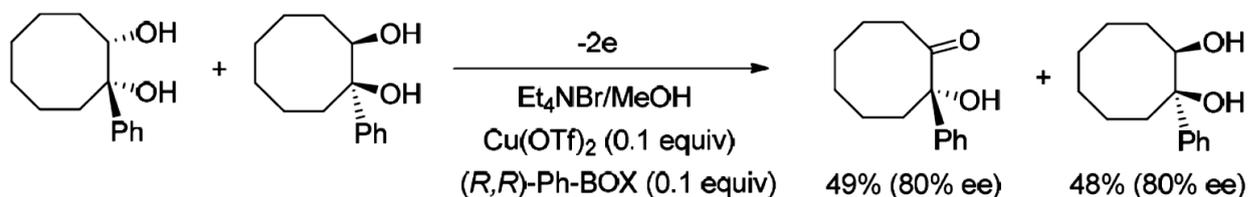
Каталитический подход в асимметрическом электросинтезе является перспективным с точки зрения экономии вспомогательного хирального реагента. В работе [117] был разработан электрокаталитический метод окисления диолов и их аналогов. Окисление ведётся в присутствии соли меди ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) и хирального лиганда. В образующемся *in situ* комплексе диола с медью и хиральным лигандом достаточно высока кислотность OH-группы. Депротонированный алкоксидный комплекс подвергается электроокислению с образованием карбонильного соединения при меньшем значении потенциала, по сравнению с диолом:

Схема 20:



Использование описанного выше электрокаталитического окисления позволило осуществить кинетическое расщепление рацемической смеси циклических диолов, аминоспиртов и альдегидов:

Схема 21:



В заключение приведём еще один интересный пример создания хирально модифицированных электродов. В работе [118] было обнаружено, что осаждение меди из раствора на поверхности электрода в сильном магнитном поле (5 Тл) приводит к образованию слоя металла, способного к «распознаванию энантиомеров». Это происходит благодаря упорядоченному движению частиц в приэлектродном слое под действием силы

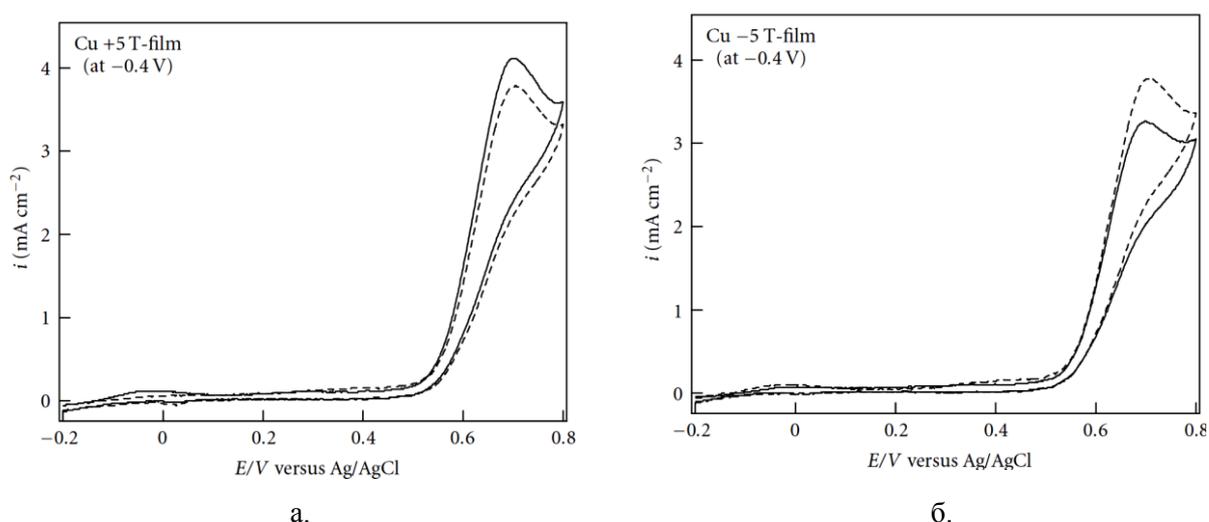


Рис. 30. Вольтамперограммы растворов энантимерно чистых аминокислот на электроде, модифицированном осаждением меди в сильном магнитном поле различного направления (а. и б.) — L-аланин; - - - D-аланин

Лоренца (магнетогидродинамический эффект), приводящему к образованию упорядоченных структур на поверхности электрода. Вольтамперограммы растворов энантимерно чистых аминокислот были зарегистрированы на модифицированных таким образом электродах (рис. 30). Интересно, что наблюдаемые токи окисления не только отличаются для двух энантимеров аминокислот, но и зависят от направления магнитного поля при получении медной плёнки. На рис. 30 а и 30 б приведены ЦВА-кривые энантимеров аланина, полученные на электродах, покрытых медью, осаждённой при разном направлении магнитного поля. Видно, что ток окисления L-аланина больше тока окисления D-аланина при «положительном» направлении магнитного поля. Обратный эффект наблюдается при изменении направления магнитного поля на противоположное. Обнаруженный эффект открывает принципиальную возможность проведения абсолютного асимметрического синтеза электрохимическим путём.

Приведённый обзор подходов к асимметрическому электросинтезу показывает, что лишь немногие из них обеспечивают высокую энантиоселективность. Хорошие результаты, как правило, достигаются в системах, обеспечивающих максимальное сближение и жёсткую взаимную ориентацию субстрата и вспомогательного хирального вещества в переходном состоянии реакции. Такие системы описаны в работах [79,91,117]. В [91] сближение хирального реагента с субстратом осуществляется в полости, образованной трёхмерной структурой полимера, а в [79,117] оно обеспечивается координацией с ионом металла в образующемся *in situ* комплексе. В единственной известной на сегодняшний день работе [80] с применением хирального металлокомплексного электрокатализа удалось достичь высоких значений энантиоселективности. Асимметрическое наведение происходило в данном случае на стадии взаимодействия хирального металлоорганического интермедиата с углекислым газом и было весьма эффективным благодаря наличию элементов хиральности в непосредственной близости от реакционного центра молекулы (связи C-Co).

Следует отметить, что после проведения реакции, не обладающей 100% стереоселективностью, встаёт проблема отделения минорного энантиомера от основного продукта. Как правило, в таких случаях прибегают к превращению полученной смеси энантимеров в смесь диастереомеров при взаимодействии с оптически чистыми хиральными соединениями. Смесь диастереомеров может быть разделена обычными химическими способами. Руководствуясь соображениями экономии хиральных реагентов, кажется целесообразным использовать одно и то же вещество как для наведения хиральности в ходе реакции, так и для последующего разделения смеси энантимеров. Такой подход был реализован в рассмотренной выше работе [107] при модификации

субстрата хиральным реагентом до введения в реакцию (образование амидов с хиральными аминами).

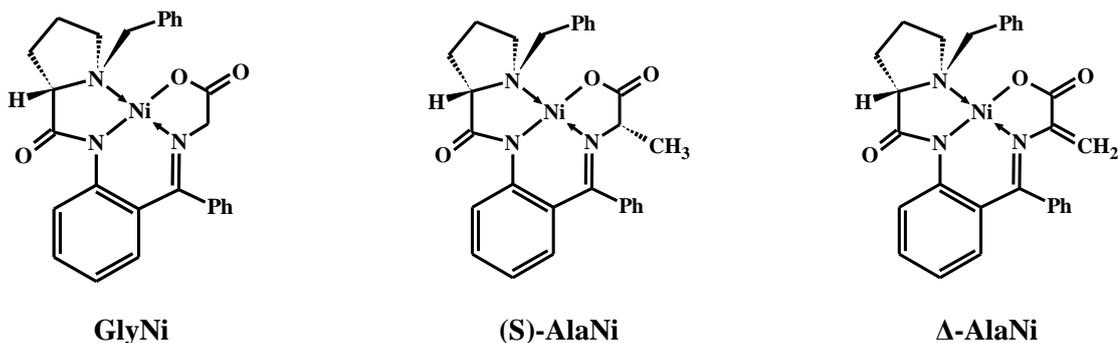
Простым способом хиральной модификации субстрата может быть включение его в состав стабильных хиральных металлокомплексов. Такой подход обеспечивает как высокую стереонаправленность реакций с участием такого модифицированного субстрата, так и простоту выделения продуктов в энантиомерно чистом виде без привлечения дополнительных хиральных реагентов. На сегодняшний день не было ни одной работы, в которой этот метод использовался бы в условиях электросинтеза. В связи с этим электрохимическая модификация субстратов в координационной сфере стабильных хиральных металлокомплексов представляет большой научный интерес.

3. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ В КООРДИНАЦИОННОЙ СФЕРЕ Ni(II) (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

В литературном обзоре были рассмотрены разнообразные хиральные металлокомплексы, применяемые в качестве катализаторов или хирально модифицированных субстратов в асимметрическом синтезе. Поскольку в первом случае органический субстрат координируется с хиральным комплексом *in situ*, образуя короткоживущий интермедиат, строение которого далеко не всегда удается строго определить, для изучения возможности электрохимической активации субстрата в координационной сфере металла нами был выбран второй вариант. Это устойчивые редокс-активные комплексы, одновременно содержащие вспомогательный хиральный фрагмент и координированный модифицируемый субстрат. Такой выбор объектов исследования обеспечивает возможность направленной электрохимической активации той или иной части молекулы, позволяет надежно определить состав продуктов реакции и их пространственное строение. Новый подход, предложенный в настоящей работе, основанный на сочетании всех «бонусов» электрохимической активации и гомогенных стереоселективных процессов (см. Введение), был реализован на примере комплексов никеля(II), содержащих остаток аминокислоты и хиральный фрагмент (S)-бензилпропиламинобензофенона. Эти соединения ранее широко применялись в реакциях асимметрической функционализации аминокислот [42-44] и показали свою эффективность. После проведения модификации аминокислотного фрагмента и разделения полученной смеси диастереомерных комплексов на силикагеле свободные энантиомерно чистые аминокислоты могут быть выделены при помощи кислотного гидролиза, с количественной регенерацией вспомогательного хирального фрагмента. Электрохимическая активация указанных комплексов до сих пор не исследовалась. Поскольку разработка методов получения оптически активных природных, а также небелковых α -аминокислот остаётся весьма актуальной задачей современного асимметрического синтеза, разработка новых типов превращений этого класса соединений представляет несомненный фундаментальный и практический интерес.

В качестве исходных соединений в настоящей работе были выбраны три комплекса, содержащих фрагменты глицина, (S)-аланина и дегидроаланина:

Схема 22:



В последующих разделах будут обсуждаться электрохимические свойства, а также новые стереоселективные превращения этих соединений, которые удалось разработать благодаря применению электрохимической активации. Это позволит продемонстрировать возможности нового подхода (который, безусловно, не будет ограничиваться только комплексами Ni(II), рассматриваемыми в данной работе), а также даст возможность существенно расширить круг легко доступных прекурсоров практически важных функционализированных аминокислот.

3.1 Вольтамперометрическое и DFT исследование GlyNi, (S)-AlaNi, Δ-AlaNi комплексов Ni(II)

Для разработки эффективных электрохимически индуцированных реакций необходимо знать, какие участки молекулы могут быть активированы при окислении и восстановлении молекулы. Для этого было проведено электрохимическое исследование исходных комплексов Ni(II), а также квантово-химический расчёт энергии и локализации их граничных орбиталей.

Ранее электрохимические свойства указанных комплексов не были изучены. Недавно появилась единственная публикация [119], в которой авторы исследовали окисление GlyNi в водном ацетонитриле (50 : 50 vol. %) в присутствии 0.1 М NaOH. Это весьма специфичные условия и даже сами авторы утверждают, что, по-видимому, они имеют дело с «электрополимеризованным комплексом неизвестной структуры». Таким образом, систематическое исследование редокс-свойств GlyNi, (S)-AlaNi, Δ-AlaNi проведено нами впервые.

Оказалось, что электрохимические свойства комплексов GlyNi и (S)-AlaNi (рис. 31, табл. 1) очень похожи. Оба соединения восстанавливаются одноэлектронно, при близких потенциалах, типичных для плоско-квадратных комплексов Ni [120] (−1.57 и −1.58 В соответственно) и квазиобратимо (т.е. анион-радикалы, образующиеся при

Таблица 1.

Потенциалы окисления и восстановления (S)-ВРВ, исходных комплексов и соединений **1** и **2**

	восстановление		окисление	
	$E_c^p / E_a^p, V$	I_a/I_c	$E_c^p / E_a^p, V$	I_c/I_a
(S)-BPB	-1.66/-1.58	0.89	1.23	-
GlyNi	-1.57/-1.44	0.94	1.32/1.16	
(S)-AlaNi	-1.58/-1.48	0.90	1.37/1.17	
Δ -AlaNi	-1.30	-	1.34/1.17	
1	-1.55/-1.44	0.81*	1.23/1.12	0.80*
2	-1.59/-1.45	1.0	1.24/1.11	0.83

восстановлении **GlyNi** и **(S)-AlaNi**, устойчивы, по меньшей мере, в масштабе времени метода ЦВА).

Восстановление комплексов **GlyNi** и **(S)-AlaNi** является металл-центрированным. Это полностью согласуется и с данными квантово-химических расчётов, которые свидетельствуют о том, что НСМО этих комплексов близки по энергии и представляют собой антисвязывающую комбинацию $d_{x^2-y^2}$ -орбитали Ni и групповых орбиталей лигандов (рис. 32).

Окисление комплексов **GlyNi** и **(S)-AlaNi** протекает необратимо (о чём свидетельствует неравенство токов прямого пика окисления и обратного пика ре-

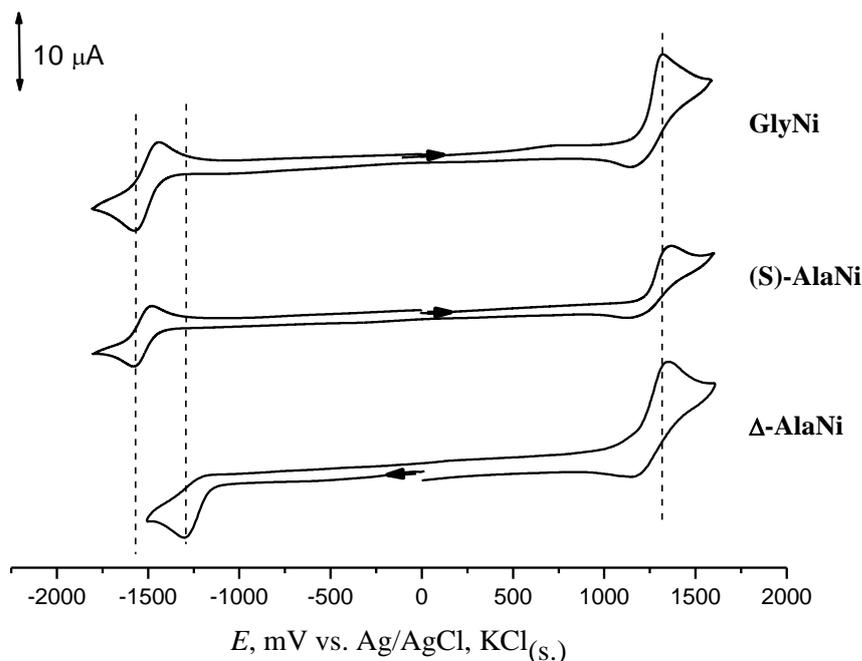


Рис. 31 ЦВА комплексов **GlyNi**, **(S)-AlaNi** и **Δ -AlaNi** (Pt, CH₃CN, 0.05 М Bu₄NBF₄, 100 mV/s, vs Ag/AgCl/KCl.)

восстановления при обратном сканировании потенциалов), т.е. за переносом электрона следует необратимая химическая стадия разрыва или образования связи. Согласно данным DFT-расчётов, ВЗМО комплексов представляет собой антисвязывающую комбинацию d_{xz} -орбиталей никеля с p -орбиталями атомов азота и кислорода, с наиболее существенным вкладом орбиталей ароматической π -системы бензофенонового фрагмента лиганда (рис. 32). Расчеты также показали, что наибольший вклад в ОЗМО катион-радикалов вносит тот же бензофеноновый фрагмент; максимальный орбитальный коэффициент соответствует p -орбитали атома углерода, который находится в пара-положении к амидной группе. На основании этих данных можно предположить, что анодная активация **GlyNi** и **(S)-AlaNi** будет приводить к химическим трансформациям, затрагивающим именно эту часть лиганда (см. ниже).

Комплекс **Δ -AlaNi** существенно отличается по своим электрохимическим свойствам от рассмотренных выше соединений. Его восстановление протекает необратимо и при менее отрицательных потенциалах по сравнению с комплексом **(S)-AlaNi**, что, вероятно, обусловлено понижением НСМО комплекса из-за расширения π -системы молекулы. Оценка количества электронов, участвующих в восстановлении **Δ -AlaNi**, дает значение

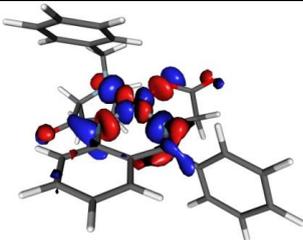
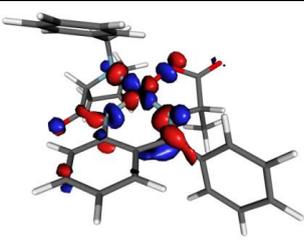
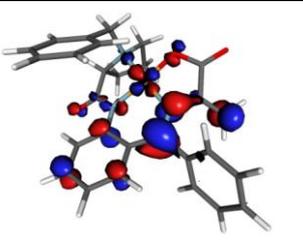
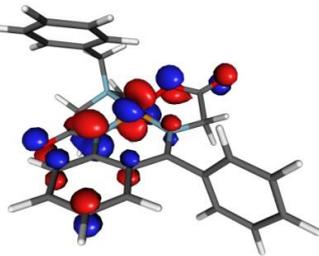
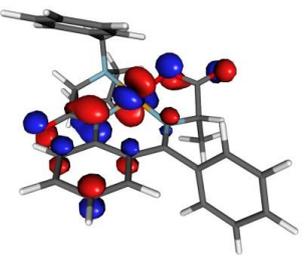
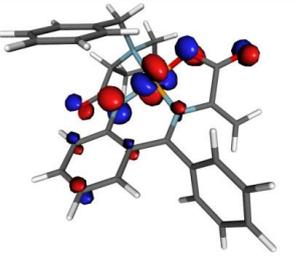
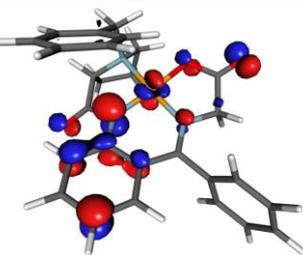
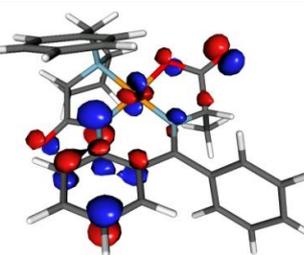
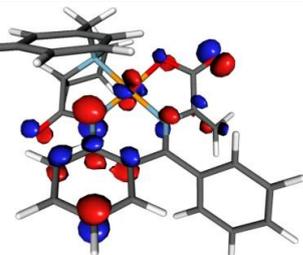
	GlyNi	AlaNi	Δ -AlaNi
НСМО			
	-2.716 eV	-2.714 eV	-2.988 eV
ВЗМО			
	-4.423 eV	-4.384 eV	-4.445 eV
ОЗМО катион-радикалов			
	-8.856 eV	-8.782 eV	-8.779 eV

Рис. 32. Граничные радикалы комплексов **GlyNi**, **(S)-AlaNi** и **Δ -AlaNi**

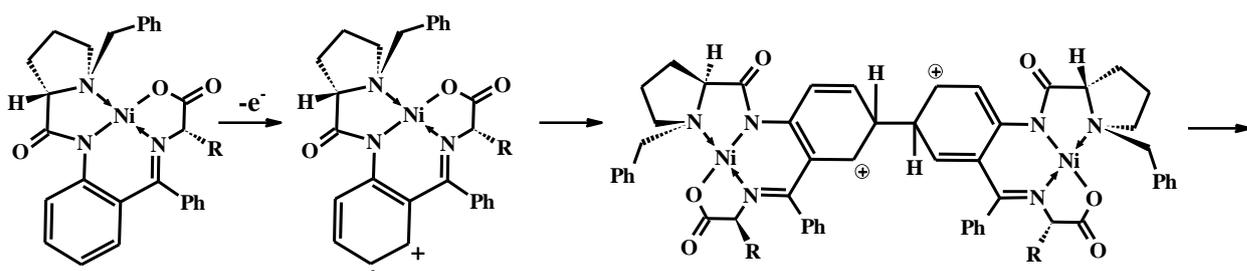
~0.46. Потребление одного электрона на две молекулы комплекса позволяет предположить, что образующийся анион-радикал быстро вступает в химическую реакцию в растворе с нейтральной молекулой этого же комплекса. Согласно данным DFT-расчётов, основной вклад в НСМО Δ -AlaNi вносит антисвязывающая комбинация π^* -орбиталей дегидроаланинового фрагмента и π^* -орбитали двойной связи имино-группы, вклад орбиталей никеля и ароматического фрагмента существенно меньше. Энергия НСМО Δ -AlaNi на 0.27 эВ ниже, чем у (S)-AlaNi, что хорошо согласуется с экспериментально определенной разницей потенциалов восстановления этих комплексов. Таким образом, восстановление Δ -AlaNi можно рассматривать как преимущественно лиганд-центрированное, а образующийся анион-радикал является C-нуклеофилом.

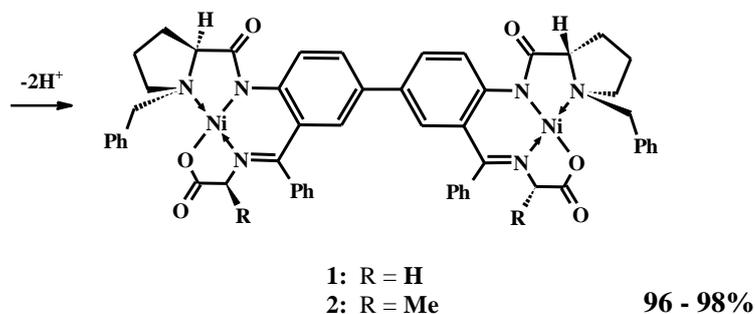
Окисление Δ -AlaNi протекает аналогично окислению GlyNi и (S)-AlaNi. Неравенство тока пика окисления при прямом сканировании потенциалов и тока соответствующего пика ре-восстановления говорит о наличии стадии необратимой химической трансформации катион-радикала. Рассчитанная форма и энергия ВЗМО комплекса и ОЗМО его катион-радикала аналогичны форме и энергии соответствующих орбиталей для комплексов GlyNi и (S)-AlaNi (рис. 32).

3.2 Окислительная и восстановительная димеризация комплексов

Сделанные на основании квантово-химических расчетов предположения о том, какие фрагменты молекулы будут активироваться при окислении и при восстановлении, были полностью подтверждены результатами препаративного электролиза этих соединений. Окисление GlyNi и (S)-AlaNi проводили в ячейке с неразделённым электродным пространством (в присутствии уксусной кислоты для обеспечения протекания катодной реакции). Это привело к образованию единственного продукта, который представляет собой новый хиральный биядерный комплекс Ni(II). Димерный продукт образуется, как и предполагалось, в результате сдваивания катион-радикалов по атому углерода бензофенонового фрагмента в пара-положении к амидной группе (схема 23):

Схема 23:



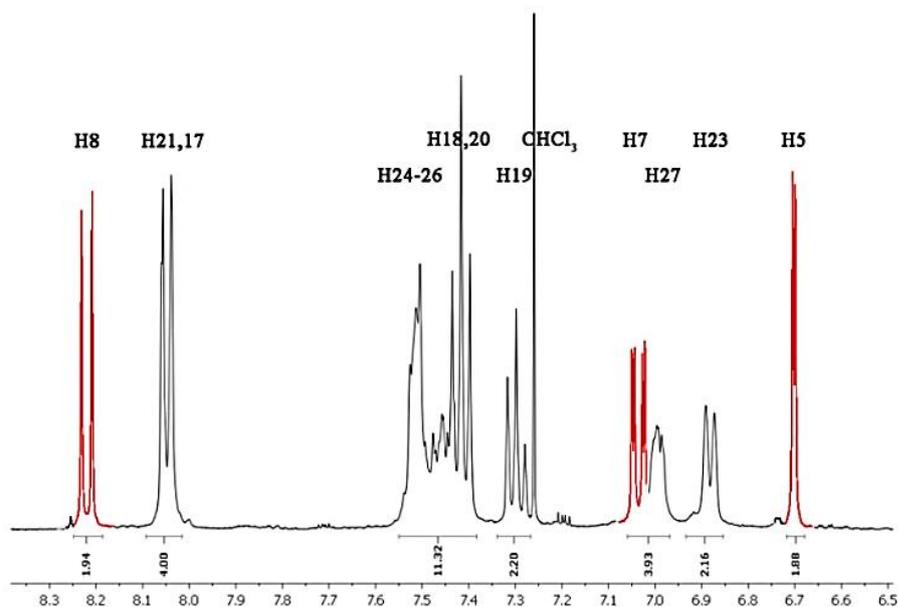


Строение новых биядерных комплексов подтверждено данными масс-спектров высокого разрешения, в которых наблюдается интенсивный пик молекулярного иона с характерным изотопным распределением, а также методами спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C .

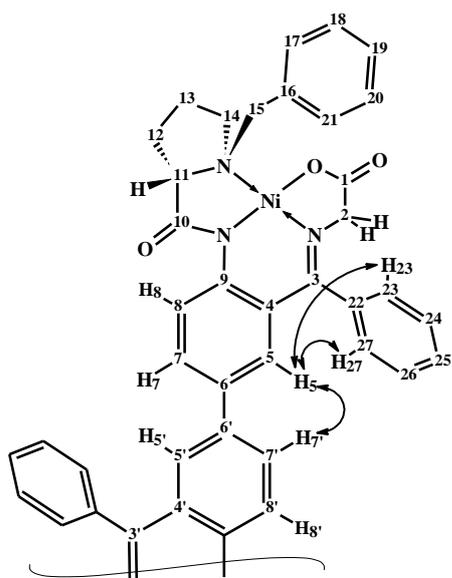
В спектре ЯМР ^1H соединения **1** наблюдаются сигналы, соответствующие только одному мономерному фрагменту. Это объясняется C_2 -симметрией молекулы димера (ось C_2 перпендикулярна связи $\text{Ar-Ar}'$), т.е. каждый сигнал в спектре обусловлен двумя протонами из разных мономерных частей молекулы. В спектре димера **1** присутствуют сигналы диастереотопных протонов метиленовой группы глицинового фрагмента (два дублета при 3.74 и 3.63 м.д.), т.е. этот фрагмент молекулы остался незатронутым. Однако, вместо четырёх-спиновой системы ароматических протонов *орто*-замещённого кольца бензофенонового фрагмента, наблюдавшейся в спектре комплекса **GlyNi**, в спектре **1** наблюдается трёх-спиновая система AMX (рис. 33 а). Наличие дублета с малым значением КССВ ($J=2.3$ Гц) говорит о том, что эта трёх-спиновая система соответствует 1,2,4-тризамещённой ароматике. Таким образом, два мономерных фрагмента связаны через атом С6 (рис. 33 б). Наблюдающееся расщепление сигналов в спектре можно было бы также объяснить наличием связи $C7-C7'$, но такое предположение мало правдоподобно, т.к. требует следующего отнесения сигналов протонов: Н-5 (8.21 м.д.), Н-6 (7.04 м.д.), Н-8 (6.71 м.д.), что соответствует слишком большому изменению химических сдвигов по сравнению с мономерным комплексом Gly-Ni.

Полное отнесение всех сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C полученного димерного комплекса **1** было выполнено на основании двумерных корреляционных спектров НМРС, НМВС и COSY. В спектре НМВС сигналы протонов метиленовой группы глицинового фрагмента дают два интенсивных кросс-пика с сигналами ядер углерода при 171.71 м.д. и 177.28 м.д., а также два кросс-пика меньшей интенсивности (с сигналами углерода при 125.53 м.д. и 134.46 м.д.). Эти четыре атома углерода не имеют корреляционных пиков в спектре НМРС, и поэтому соответствуют четвертичным атомам углерода. Два сигнала в слабом поле при 177.28 м.д. и 171.71 м.д. можно отнести к карбонильному атому С-1 и иминовому атому С-3. Сигнал при 177.28 м.д. не имеет корреляционных пиков в НМВС,

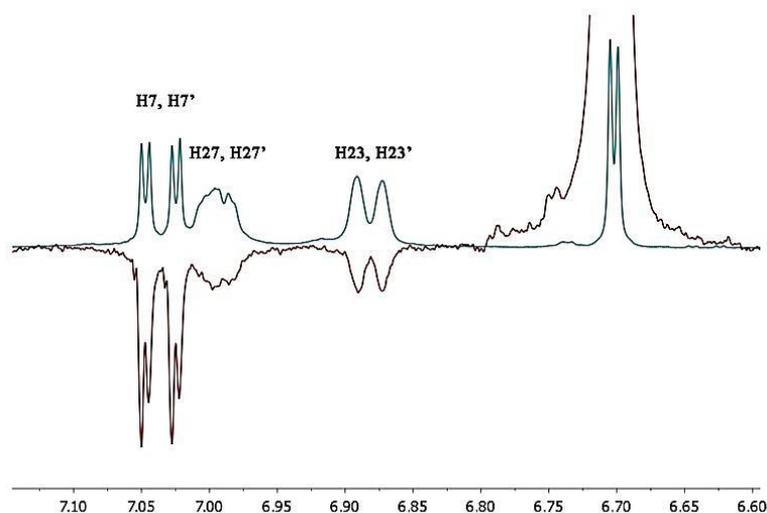
кроме кросс-пика с метиленовыми протонами глицина, значит, он соответствует карбонилу С-1. В таком случае сигнал при 171.71 м.д. следует отнести к атому С-3 иминового фрагмента. Ароматический атом углерода при 134.46 м.д. не имеет кросс-пиков в спектре НМВС ни с одним из четырёх протонов Н-5 – Н-8. Вместо этого имеется корреляция этого атома углерода с *мета*-протонами Н-24 и Н-27 фенильного кольца. Это означает, что сигнал при 134.46 м.д. соответствует атому С-22. Единственный оставшийся атом углерода, имеющий в спектре НМВС корреляцию с протонами метиленовой группы глицина, относится к углероду С-4 (125.53 м.д.).



а.



б.



в.

Рис. 33. а. Фрагмент спектра ЯМР ^1H комплекса **1** (слабопольная область)

б. Ядерный эффект Оверхаузера с протоном Н5 в комплексе **1**.

в. NOE1D спектр (коричневая кривая), наложенный на спектр монорезонанса ^1H (синяя кривая)

Зная величину химического сдвига углерода C-4, можно на основании спектра НМВС окончательно отвергнуть структуру со связью C-7 – C-7' и подтвердить первую из предложенных димерных структур. Углерод C-4 в спектре НМВС имеет интенсивный корреляционный пик с сигналом протона при 8.21 м.д. и не имеет кросс-пиков с сигналом при 6.71 м.д.. Это означает, что сигнал при 8.21 м.д. соответствует протону Н-8, находящемуся на удалении трёх связей от C-4, а сигнал при 6.71 м.д. относится к протону Н-5, отстоящему от C-4 на расстоянии двух связей. Такое отнесение сигналов Н-5 и Н-8 противоречит структуре со связью C-7 – C-7'. Кроме того, протон Н-8 даёт два интенсивных кросс-пика: один с углеродом C-4, а второй с углеродом, дающим сигнал при 132.18 м.д.. Последний атом углерода не имеет корреляционных пиков в спектре НМКС, т.е. является четвертичным. Он относится к атому C-6, расположенному через три связи от Н-8. Это означает, что мономерные фрагменты связаны в димере связью C-6 – C6'.

Интерпретация спектра НМВС находится в полном соответствии с данными по ядерному эффекту Оверхаузера (NOE, рис. 33 в). NOE наблюдается для пар протонов Н5 – Н23 и Н5 – Н27 внутри одного мономерного фрагмента и между протонами Н5 – Н7' разных фрагментов.

С интерпретацией данных NOE тесно связан вопрос о пространственном строении комплекса. Интересным является вопрос о том, является ли вращение вокруг связи C6-C6' свободным и какова структура наиболее стабильного ротамера. Чтобы прояснить эти вопросы, был проведён квантово-химический расчёт. Сканирование поверхности

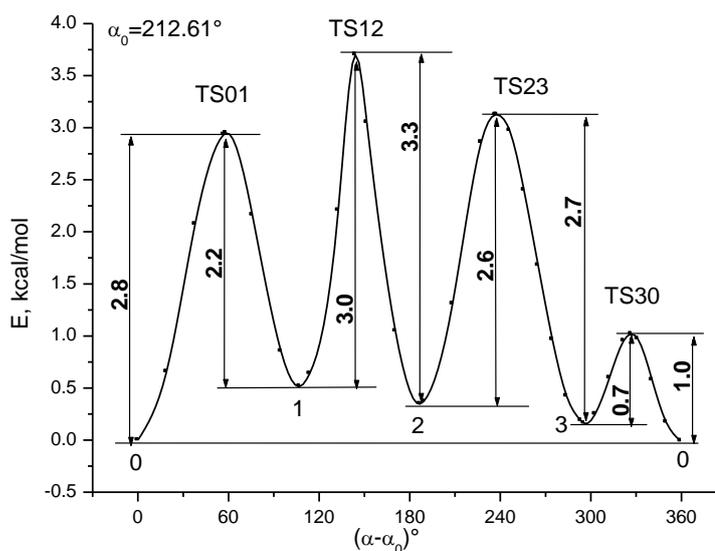


Рис. 34. Сканирование ППЭ комплекса **1** при вращении вокруг связи C6-C6'

потенциальной энергии (ППЭ) при повороте вокруг связи С6-С6' выявило существование четырёх ротамеров с близким значением полной энергии (рис. 34).

Расчёт структуры и энергии переходных состояний между ротамерами показал, что при комнатной температуре вращение вокруг связи С-6 – С6' свободное (максимальная высота барьера ~3 ккал/моль). В наиболее стабильной конформации протоны Н-5 и Н-7' сближены на 2.27 Å, что меньше, чем в других ротамерах. Два других ближайших к Н-5 протона (Н-23 и Н-27) находятся на расстоянии 3.33 и 3.05 Å соответственно. Эти межатомные расстояния достаточно малы для наблюдения ядерного эффекта Оверхаузера, более того, значения NOE для этих трёх взаимодействий коррелируют с рассчитанными расстояниями между атомами. Все остальные протоны удалены от Н-5 на расстояние более 4.25 Å, что объясняет отсутствие NOE между ними и Н-5.

Анализ спектров ЯМР комплекса **2** показывает, что его структура аналогична структуре комплекса **1**. В спектре ЯМР ¹H этого соединения также присутствует трёхспиновая система AMX, указывающая на то, что мономерные фрагменты объединены связью С6-С6' (нумерация атомов как в комплексе **1**). Химические сдвиги сигналов этой группы сдвинуты в сильное поле по сравнению с соответствующими сигналами протонов комплекса **1**. Особенно сильно смещены сигналы протонов Н-5 и Н-8 (разница химических сдвигов 0.16 и 0.18 м.д. соответственно). На частоту резонанса этих протонов влияет экранирующий эффект фенильной группы и дезэкранирующий эффект амидной карбонильной группы соответственно. Поэтому сигналы этих протонов очень чувствительны к любым изменениям взаимного расположения групп комплекса. Введение метильной группы приводит к изменению конформации комплекса: стерическое отталкивание метильно и фенильной групп приводит к уменьшению расстояния между фенильной группой и атомом Н-5, что, в свою очередь, приводит к усилению экранирующего эффекта. Изменение химического сдвига Н-8 говорит о том, что введение метильной группы приводит к искажению структуры комплекса по сравнению с комплексом **1**. Все другие сигналы спектра комплекса **2** мало отличаются от сигналов исходного комплекса (S)-AlaNi. Полное отнесение всех сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C выполнено на основании анализа двумерных ЯМР спектров COSY и HSQC.

Выход димерных комплексов **1** и **2** составил 50% и 43% соответственно. В обоих случаях были выделены также исходные комплексы GlyNi и (S)-AlaNi. Выходы димеров, пересчитанные на количество прореагировавшего исходного комплекса, составили 98% в случае комплекса **1** и 96% для комплекса **2**. Попытки улучшить конверсию не привели к желаемому результату. Несмотря на то, что выход по току составляет всего 19%, уменьшение количества пропускаемого заряда приводит к существенному снижению

выхода димеров, в то время как дальнейшее увеличение количества электричества не приводит к существенному увеличению выхода. Существенным также является интенсивное перемешивание раствора в ходе электролиза: перемешивание за счёт тока аргона через раствор оказывается недостаточным и в этом случае выпадает осадок, который может быть продуктом дальнейшего окисления димерного продукта в приэлектродном пространстве.

Было проведено электрохимическое исследование полученных комплексов **1** и **2** (рис. 35). В отличие от исходных комплексов **GlyNi** и **(S)-AlaNi**, как окисление, так и восстановление этих соединений является обратимым. Обратимость процессов окисления димеров вполне закономерна, учитывая, что реакционный центр ароматического катион- и анионные частицы. Это позволяет использовать их как хиральные медиаторы процессов окисления и восстановления, что представляет огромный интерес для разработки хиральных каталитических процессов.

Значение потенциалов окисления и восстановления соединений **1** и **2** (табл. 1) близко к значениям соответствующих потенциалов исходных комплексов **GlyNi** и **(S)-AlaNi**. Небольшой катодный сдвиг потенциала окисления (~90 мВ) может быть причиной зависимости выхода димера от интенсивности перемешивания раствора. Важно вывести образующиеся димерные комплексы из приэлектродного пространства, чтобы предотвратить их дальнейшее окисление, которое может привести к дальнейшим химическим превращениям (хотя они должны быть достаточно медленными, поскольку их не удаётся зафиксировать методом ЦВА).

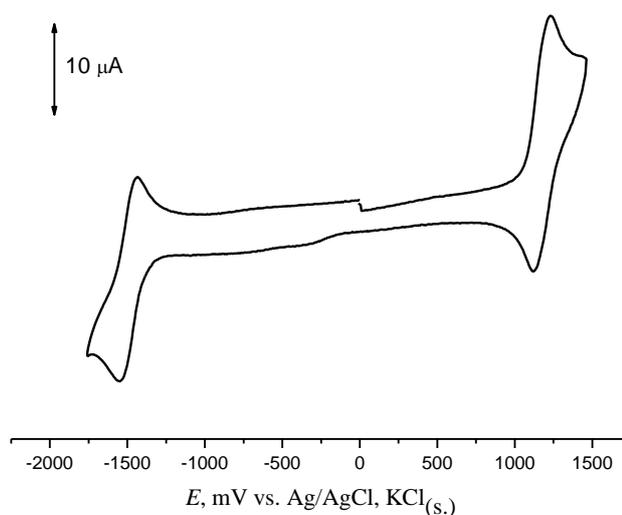
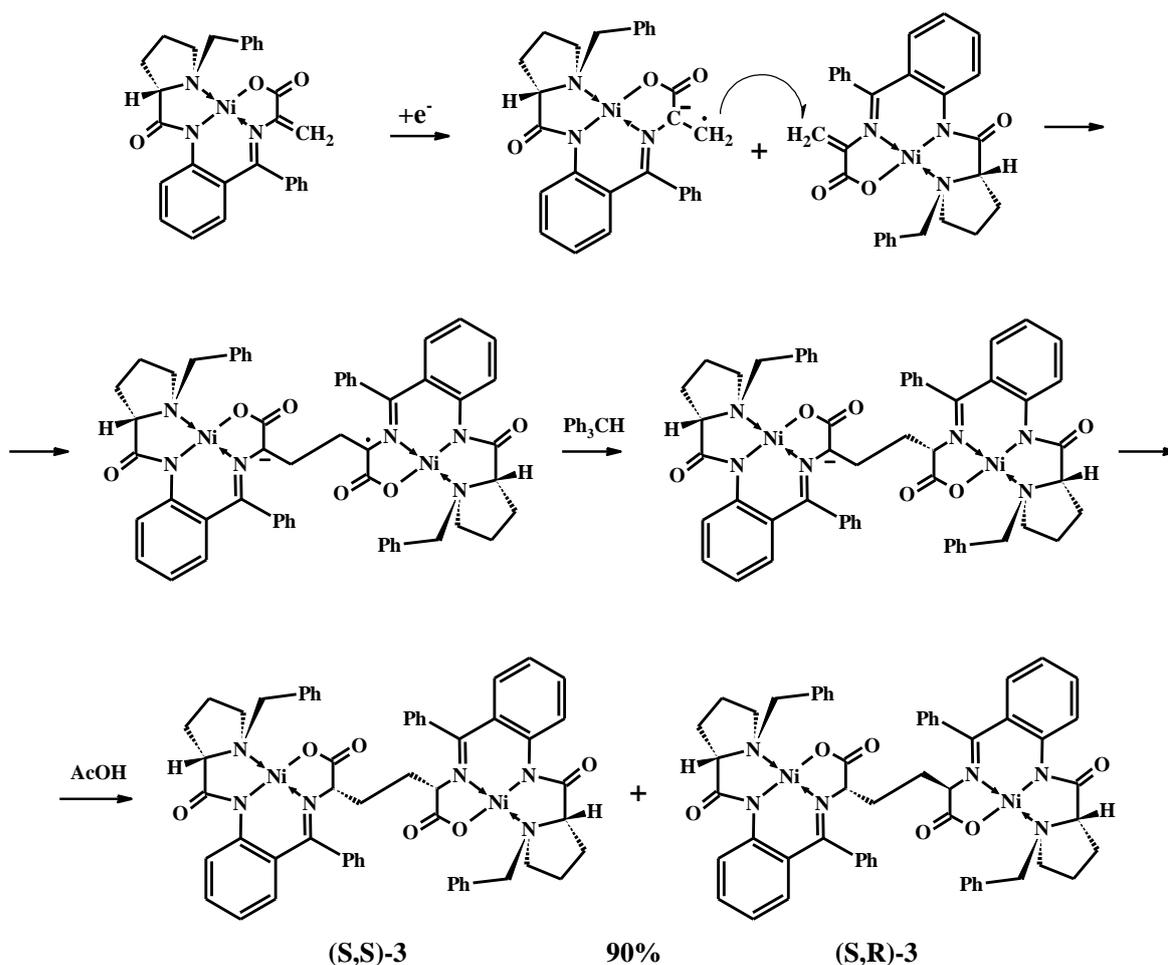


Рис. 35 Вольтамперограмма комплекса **1** (Pt, CH_3CN , $0.05 \text{ M Bu}_4\text{NBF}_4$, 100 mV/s , vs $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$.)

Как следует из вольтамперометрического и квантово-химического исследования комплекса Δ -AlaNi, его восстановленная форма должна проявлять свойства нуклеофильного радикала. Этот вывод был полностью подтверждён препаративным катодным восстановлением Δ -AlaNi. Потенциостатический электролиз проводили в разделенной ячейке, при потенциале -1.4 В (vs. Ag/AgCl/KCl), немного более катодном чем потенциал пика восстановления Δ -AlaNi; в качестве рабочего электрода использовали углеродную ткань. После прохождения половины эквиволярного количества электричества ток упал до нуля. Это наблюдение находится в полном соответствии с данными вольтамперометрии и позволяет предположить, что образующиеся при электрохимическом восстановлении анион-радикалы присоединяются по электрофильной двойной связи нейтрального Δ -AlaNi, давая биядерный комплекс **3** (схема 24).

Методом колоночной хроматографии было выделено два продукта, с суммарным выходом 90%. Масс-спектрометрическое и ЯМР-исследование этих соединений показало, что полученные соединения представляют собой два диастереомера димерного комплекса **3**:

Схема 24:



В масс-спектрах высокого разрешения обоих полученных комплексов наблюдается пик молекулярного иона с одним и тем же соотношением m/z , однако их спектры ЯМР ^1H существенно различаются. Для основного изомера, полученного с выходом 51% по току по веществу 51%, в области резонанса α -протонов аминокислотного фрагмента наблюдается дублет дублетов (при 4.02 м.д.). В спектре COSY сигнал при 4.02 м.д. имеет два кросс-пика с сигналами 3.05 м.д. и 2.01 м.д. Между последними двумя сигналами также наблюдается корреляция. Из спектра HMQC следует, что два протона, обуславливающие наличие этих двух сигналов, связаны с одним и тем же атомом углерода (δ 30.31 м.д.), т.е. соответствуют метиленовой группе. Сигнал при 4.02 м.д., согласно спектру HMBC, связан с другим атомом углерода (δ 69.74 м.д.) и соответствует метиновой группе СН. Наличие в спектре димера трёх-спиновой системы протонов метиновой и метиленовой групп указывают на симметричное строение основного изомера димерного комплекса. Рассмотренные спектральные данные могут соответствовать двум симметричным структурам, отличающимся абсолютными конфигурациями α -протонов аминокислотных остатков: (S,S)- и (R,R)-изомерам.

Абсолютная конфигурация α -атомов углерода аминокислотного фрагмента была определена из спектров кругового дихроизма (КД) на основании их сравнения со спектрами аналогичных соединений, описанных в литературе. Известно [121], что комплексы Ni(II) рассматриваемого типа имеют в спектрах КД два максимума в области электронных d-d-переходов. Знак эффекта Коттона зависит от конфигурации остатка α -аминокислоты (псевдоаксиальной или псевдоэкваториальной ориентации заместителя), и не зависит от природы заместителя. Для комплексов с (S)-конфигурацией (псевдоаксиальная ориентация заместителя) наблюдается отрицательный эффект Коттона в области 440 – 480 нм и положительный эффект в области 480 – 640 нм. Такие знаки

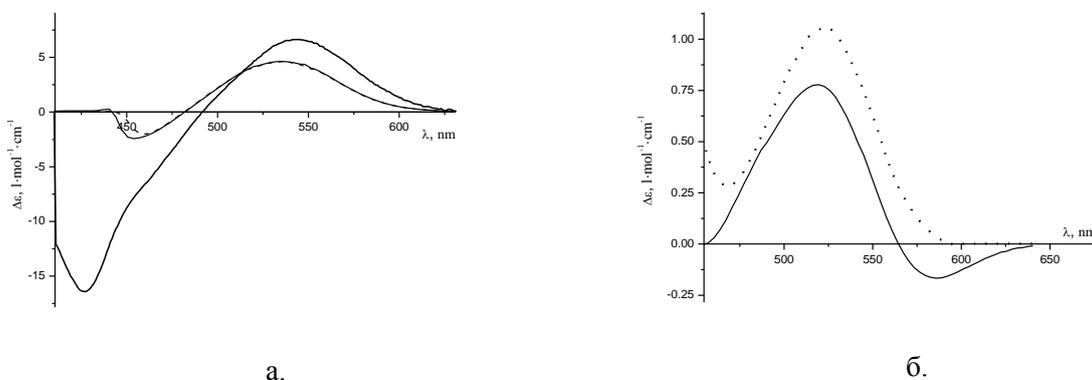


Рис. 36. Спектры КД а. (S,S)-5 (сплошная линия), (S,S)-3 (пунктирная линия) и (S,S)-4 (утолщённая линия).

б. (S,R)-5 (сплошная линия) и (S,R)-3 (пунктирная линия)

эффекта Коттона наблюдались в КД-спектре комплекса, содержащего остаток (S,S)-диаминоглутаровой кислоты [122]. Спектр КД основного изомера комплекса **3** (рис. 36 а) аналогичен литературным спектрам комплексов с (S)-конфигурацией α -атомов углерода. Это позволяет сделать заключение о том, что симметричный диастереомер комплекса **3** содержит фрагмент (S,S)-диаминоадипиновой кислоты.

Таким образом, минорный диастереомер (получен с выходом 39%, эффективность по току 39%) соответствует несимметричному (S,R)-димеру. КД-спектр комплекса (S,R)-**3** (рис. 36 б) принципиально отличается от спектра комплекса (S,S)-**3** и менее информативен, поскольку асимметрические α -атомы углерода двух фрагментов молекулы имеют разные конфигурации и вносят вклады противоположных знаков в суммарный эффект Коттона.

В спектре ЯМР ^1H этого комплекса наблюдаются сигналы 24 алифатических и 28 ароматических протонов, что говорит о наличии в молекуле двух мономерных фрагментов, не связанных преобразованиями симметрии. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C было выполнено на основании двумерных спектров HSQC, HMBC и COSY. Сигналы α -протонов аминокислотного фрагмента двух моноядерных частей комплекса (мультиплеты при 3.86 – 3.81 м.д.) имеют почти одинаковые химические сдвиги (разница составляет около 0.01 м.д.). Сигналы α -протонов имеют две пары корреляционных пиков в спектре COSY с протонами, которые должны соответствовать двум мостиковым метиленовым группам. Это было подтверждено данными HSQC-спектра: каждая пара протонов, дающих корреляции в COSY с α -протонами, присоединена к одному из двух мостиковых атомов углерода (δ 31.41 м.д. для одной CH_2 -группы и 32.59 м.д. для другой). Сигналы протонов двух разных метиленовых групп имеют кросс-пик в спектре COSY. Это подтверждает, что они образуют диметиленовый мостик между двумя моноядерными фрагментами.

Определить, какие сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C комплекса (S,R)-**3** относятся к (R)-фрагменту, а какие – к (S)-фрагменту, удалось при анализе двумерного спектра NOESY (рис. 37). В спектре наблюдаются кросс-пики *орто*-протонов бензильной группы при атоме азота пролинового фрагмента с протонами мостиковой метиленовой группы, связанной с (R)-стереоцентром, в то время как для мостиковой метиленовой группы, связанной с (S)-стереоцентром, такой корреляции не наблюдается. Это связано с тем, что в (S)-фрагменте бензильная и мостиковая метиленовая группы расположены по разные стороны плоскости координации никеля. Полное отнесение сигналов в ЯМР-спектрах комплекса (S,R)-**3** с учётом принадлежности к (S)- и (R)-фрагментам приведено в табл. 2.

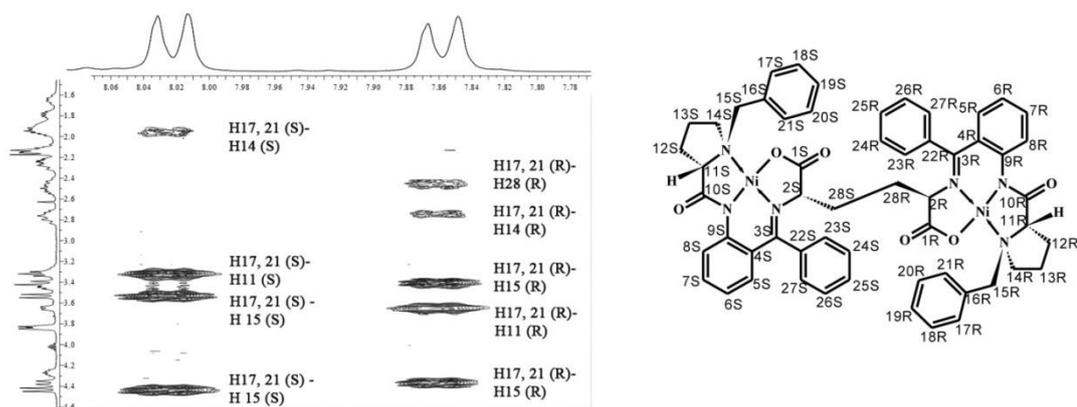


Рис. 37. Фрагмент NOESY спектра комплекса (S,R)-3

Таблица 2.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C комплекса (S,R)-3

№ атома	S-фрагмент		R-фрагмент	
	δ_{H} , м.д.	δ_{C} , м.д.	δ_{H} , м.д.	δ_{C} , м.д.
1	-	178.75	-	179.04
2	3.86-3.82	70.08	3.85-3.81	70.40
3	-	171.12	-	171.87
4	-	126.25	-	125.59
5	6.581	133.73	6.706-6.677	133.98
6	6.69-6.64	120.83	6.71-6.66	121.04
7	7.150	132.52	7.27-7.20	132.91
8	8.227	123.87	8.557	123.79
9	-	142.67	-	143.18
10	-	180.39	-	182.15
11	3.35-3.28	70.27	3.65	68.64
12	2.19-2.10 (2H)	30.54	2.29-2.19	30.29
			2.19-2.06	
13	3.36-3.25	23.78	2.54-2.47	23.31
	1.82-1.75		1.98-1.87	
14	3.45	57.14	4.283	58.84
	1.98-1.92		2.79-2.71	
15	3.53	63.33	4.374	61.32
	4.44		3.410	
22	-	-	-	-
23	6.55-6.52	127.74	6.959-6.923	128.53
24	7.46-7.40	-	6.787-6.719	-
25	7.34-7.28	129.36	7.35-7.26	-
26	7.20-7.14	-	7.51-7.45	-
27	7.23-7.17	127.02	7.242-7.199	129.56
16	-	133.42	-	133.35
17	8.04-8.01	131.7	7.88-7.85	131.9
21				
18	7.36-7.31	-	7.56-7.51	-
20				
19	7.20-7.13	-	7.47-7.41	-
28	1.71-1.61	31.41	2.52-2.40	32.59
	2.34-2.23		2.87-2.75	

На основе данных вольтамперометрии, DFT-расчётов и спектральных данных можно предложить следующий механизм реакции. Анион-радикалы, образующиеся при восстановлении Δ -AlaNi, реагируют с электрофильной двойной связью исходного комплекса. Согласно данным расчёта методом DFT, энтальпия этого процесса отрицательна (-18 ккал/моль), что говорит о том, что эта стадия термодинамически благоприятна. Димерные анион-радикальные частицы превращаются в комплексы **3** после стадий протонирования и отщепления Н-атома. Эксперименты с добавлением в предреакционную смесь трифенилметана в качестве источника атомов Н показали, что выход комплексов **3** при этом увеличивается. Это подтверждает наличие стадии отщепления Н-атома в ходе реакции.

Восстановительная димеризация Δ -AlaNi приводит к образованию смеси (S,S)-**3** и (S,R)-**3** в соотношении, близком к эквимолярному. Изомер (S,R)-**3** в после-реакционной смеси обнаружен не был. Этот результат согласуется с литературными данными. Известно [123], что комплексы изучаемого типа с (R)-конфигурацией α -атомов углерода менее термодинамически стабильны по сравнению с их (S)-изомерами. После отщепления Н-атома образуется частично депротонированный димерный комплекс, в котором α -атом углерода одного фрагмента протонирован, а в другом фрагменте он является карбанионным центром. Можно представить себе равновесие внутри- и межмолекулярного протонирования–депротонирования, приводящее к преобладанию более термодинамически стабильного (S)-изомера. Последующая быстрая стадия протонирования уксусной кислотой неселективна и даёт приблизительно вероятностное распределение образующихся (S)- и (R)-стереоцентров.

Полученные новые биядерные комплексы **3** представляют интерес как удобные прекурсоры двух энантиомерно чистых стереоизомеров диаминоадипиновой кислоты, которые могут быть выделены из них после обработки соляной кислотой в метаноле.

3.3 Электросинтез нуклеофильного эквивалента глицина и его последующие *one-pot* реакции как метод стереоселективной функционализации аминокислот

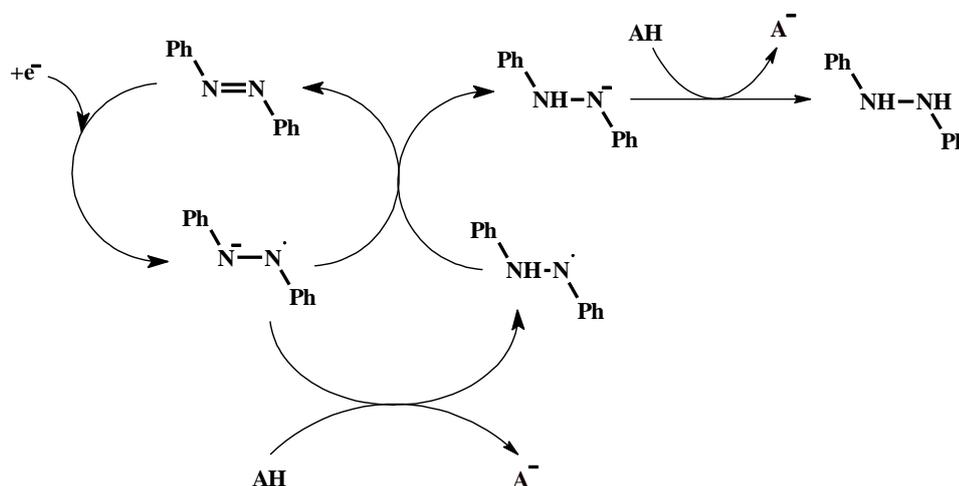
Отсутствие локализации граничных орбиталей на аминокислотном фрагменте комплекса GlyNi не позволяет проводить прямую электрохимическую активацию по этому участку молекулы. Однако именно этот процесс представляет особый интерес для проведения стереоселективного электрохимического синтеза функционализированных производных аминокислот. Как уже отмечалось в Литературном обзоре, глициновый комплекс обладает достаточно высокой СН-кислотностью, что позволяет проводить его

количественное депротонирование сильными основаниями. В настоящей работе было обнаружено, что комплекс **GlyNi** может быть количественно депротонирован под действием электрохимически генерированного основания – анион-радикала азобензола.

Электрогенерированные основания представляют собой удобную альтернативу классическим сильным основаниям [124]. Они образуются из неактивных предшественников, которые устойчивы при хранении и удобны в обращении. Количество основания, добавленного в реакционную смесь, легко контролировать, измеряя количество пропущенного через раствор электричества. Отсутствие избытка основания в реакционной смеси позволяет избежать побочных реакций между дополнительными электрофильными реагентами и основанием, при проведении многостадийных one-pot превращений. Кроме этого, избыток основания может разрушать и сам комплекс **GlyNi**. Так, было показано [125], что присутствие четырёхкратного избытка трет-бутилата калия приводит к количественной деструкции **GlyNi** с отщеплением аминокислотного фрагмента.

В качестве предшественника электрогенерированного основания нами был выбран азобензол, поскольку его анион-радикальная форма обладает достаточно высокой основностью [126]. Радикал, образующийся после протонирования анион-радикала, немедленно восстанавливается в анион гидразобензола (pK_a 26.1), который является ещё более сильным основанием, чем анион-радикал азобензола (схема 25):

Схема 25:



Таким образом, основание, электрогенерированное из азобензола, может быть применено для депротонирования кислот с pK_a до 20, а в некоторых случаях и кислот с pK_a до 26, при условии, что взаимодействие этих кислот с анион-радикалом азобензола будет достаточно быстрым, чтобы обеспечить дальнейшее восстановление радикалов гидразобензола на электроде [127].

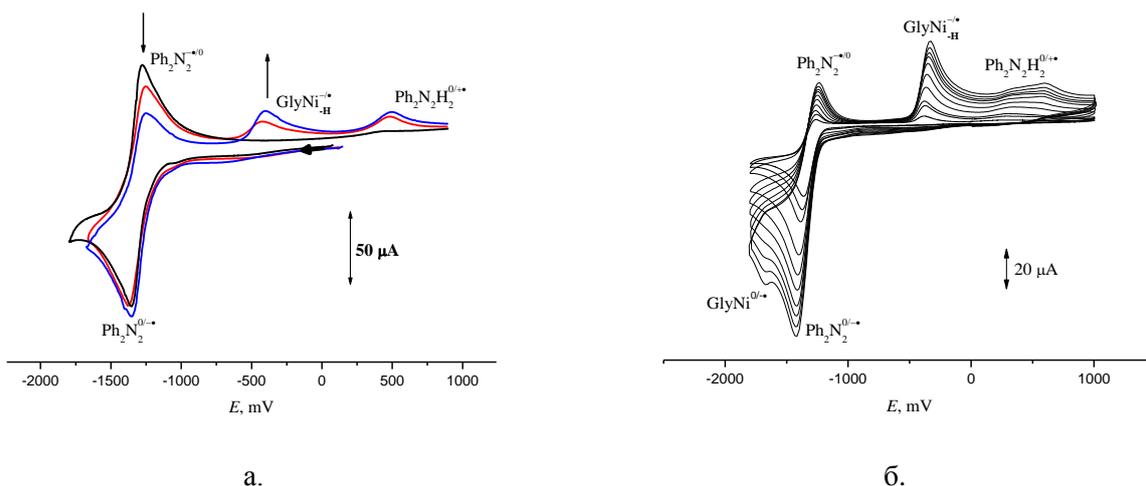


Рис. 38. а. Вольтамперограмма раствора азобензола: чёрная кривая – без добавления **GlyNi**; красная кривая - 0.5 мМ **GlyNi**; синяя кривая, 1 мМ **GlyNi**. Условия: 2 мМ Ph_2N_2 , 0.05 М Bu_4NBF_4 , MeCN, 300 мВ/с, Pt.

б. Вольтамперограммы раствора, содержащего **GlyNi** (1 мМ) и Ph_2N_2 (1 мМ) при различных скоростях развёртки потенциала (50 – 800 мВ/с).

Возможность количественного депротонирования комплекса **GlyNi** анион-радикалом азобензола была предварительно доказана методом циклической вольтамперометрии. Последовательное добавление к раствору азобензола комплекса **GlyNi** (рис. 38 а) приводит к уменьшению пика ревосстановления анион-радикала азобензола и появлению двух новых пиков окисления: пик при -0.38 В соответствует окислению образующегося при депротонировании карбаниона глицинового комплекса **GlyNi_H**, и пик при $+0.46$ В, отвечающий окислению гидразобензола. При этом пика восстановления исходного комплекса **GlyNi** при низких скоростях развёртки потенциала (50 – 400 мВ) не наблюдается, что указывает на его количественное превращение в депротонированную форму **GlyNi_H** за время сканирования потенциала от -1.3 В до -1.5 В. Увеличение скорости развёртки потенциала до 800 мВ/с (рис. 38 б) приводит к появлению пика восстановления и реокисления комплекса **GlyNi** ($-1.57/-1.44$ В).

Было также проведено исследование взаимодействия анион-радикала азобензола с комплексом **(S)-AlaNi**. На рис. 39 представлена ЦВА-кривая раствора, содержащего азобензол и **(S)-AlaNi**. На ней присутствуют две редокс-пары, соответствующие азобензолу (-1.36 В / -1.29 В) и исходному **(S)-AlaNi** (-1.60 В / -1.52 В). При обратном сканировании потенциала не наблюдается пиков, которые можно было бы отнести к продуктам взаимодействия анион-радикала азобензола с комплексом **(S)-AlaNi**. Это означает, что в масштабе времени метода ЦВА депротонирования аланинового комплекса не происходит.

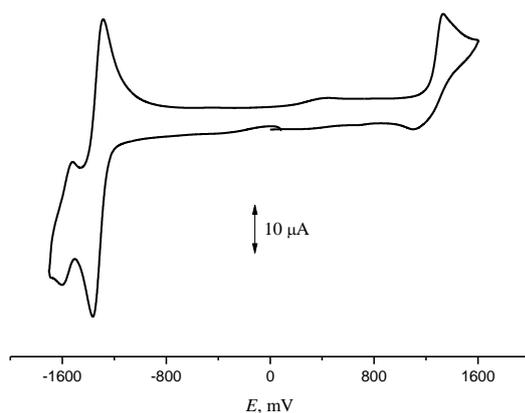


Рис. 39. Вольтамперограмма раствора $1 \cdot 10^{-3}$ М азобензола и $5 \cdot 10^{-4}$ М (S)-AlaNi. (Bu_4NBF_4 (0.05M), MeCN, 100 mV/s, Pt)

Различие в поведении комплексов **GlyNi** и **(S)-AlaNi** по отношению к анион-радикалу азобензола не может быть объяснено меньшей термодинамической кислотностью **(S)-AlaNi** (было показано, что введение метильного заместителя в α -положение аминокислотного остатка комплекса приводит к уменьшению кислотности всего на 0.3 единицы pK_a [127]). Скорее всего, различие в поведении вызвано значительным уменьшением константы скорости переноса протона от комплекса на анион-радикал при введении метильной группы в α -положение. В комплексе **GlyNi** возможен отрыв протона с обеих сторон координационной плоскости Ni(II). Менее пространственно затруднённой является атака депротонирующего агента со стороны, противоположной бензильной группе (рис. 40). В комплексе **(S)-AlaNi** с этой стороны плоскости вместо протона находится метильная группа. Таким образом, отрыв протона возможен только с пространственно затруднённой стороны плоскости. Это и является причиной уменьшения константы скорости депротонирования.

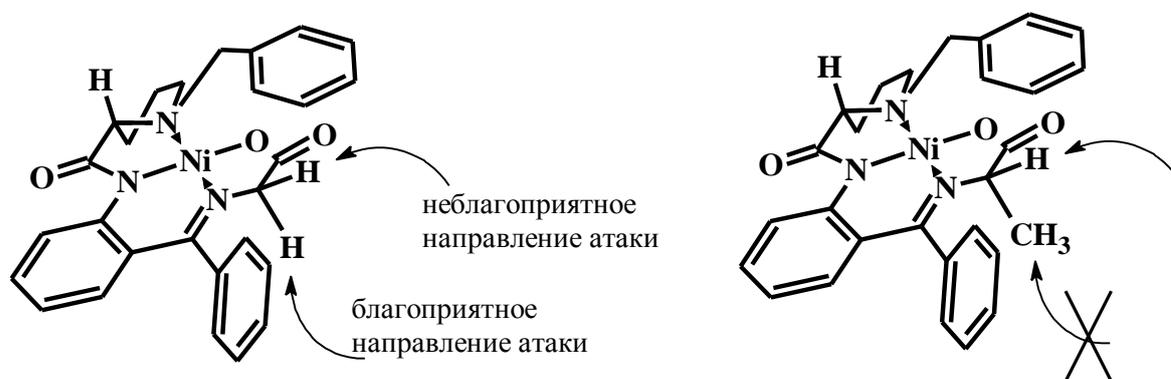


Рис. 40 Влияние стереохимической конфигурации комплекса на кинетику депротонирования

Таким образом, вольтамперометрические данные позволяют заключить, что комплекс **GlyNi** может быть электрохимически депротонирован под действием восстановленных форм азобензола. Это было подтверждено препаративным восстановлением ацетонитрильного раствора азобензола в присутствии комплекса **GlyNi** при потенциале -1.40 В. Красно-оранжевый раствор после пропускания 1.2 экв. электричества (в расчёте на **GlyNi**) становится практически чёрным. На вольтамперограмме полученного раствора появляется пик окисления при -0.38 В, что говорит о присутствии в растворе депротонированной формы **GlyNi_H**. Избыток основания - анион-радикала азобензола - может быть при необходимости окислен обратно в нейтральную форму при потенциале -1.0 В.

3.3.1 Окислительная димеризация **GlyNi_H**

Согласно данным квантово-химических расчётов, р-орбиталь α -атома углерода аминокислотного фрагмента в полученном депротонированном комплексе **GlyNi_H** вносит наибольший вклад в ВЗМО (рис. 41). Таким образом, при окислении этого аниона должны образовываться С-центрированные радикалы. Поскольку такое окисление, согласно данным вольтамперометрии, протекает необратимо, разумно предположить, что эти радикалы претерпевают димеризацию.

Этот вывод был подтверждён препаративным потенциостатическим (при потенциале -0.1 В) окислением карбанионов **GlyNi_H**, генерированных электрохимически. При этом цвет раствора меняется на красный, а на вольтамперограмме исчезает пик, соответствующий окислению карбаниона. Продукты реакции были выделены методом хроматографии на силикагеле и проанализированы масс-спектрометрическими и

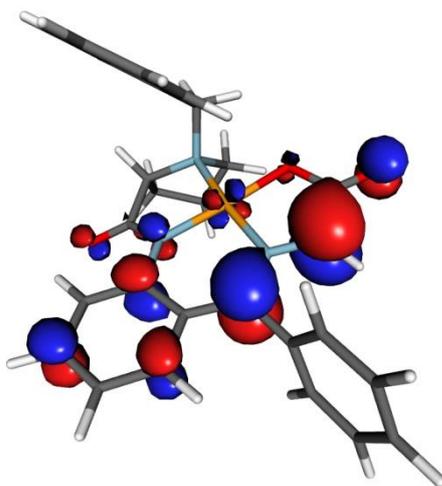
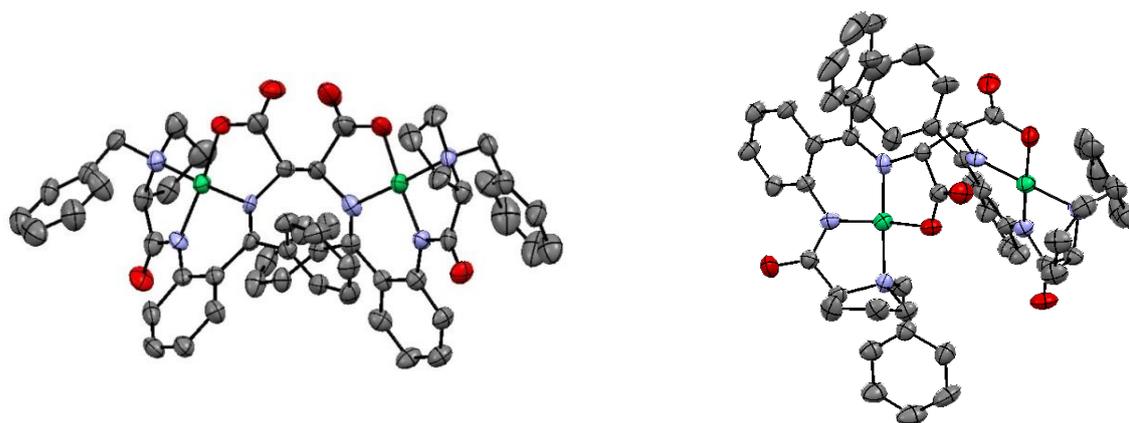


Рис. 41. ВЗМО депротонированного комплекса **GlyNi** (**GlyNi_H**)



а.

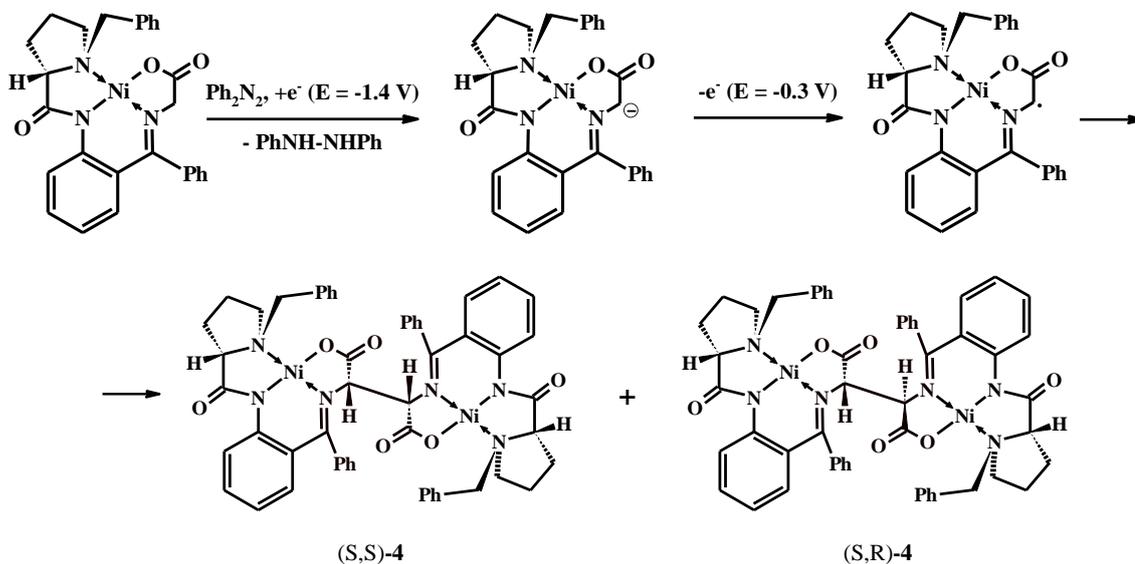
б.

Рис. 42. Данные PCA комплексов а. (S,S)-4; б. (S,R)-4

спектральными методами, а также методом рентгеноструктурного анализа.

Полученные соединения по данным PCA (рис. 42) представляют собой диастереомерные Ni(II) комплексы диаминояктарной кислоты с (S,S)- и (S,R)-конфигурациями двух α -атомов углерода остатка диаминодикарбоновой кислоты (детальное обсуждение данных PCA этих соединений приведено ниже). Таким образом, был осуществлён двухстадийный электрохимический *one-pot* процесс, приводящий к димеризации комплексов непосредственно через глициновые фрагменты (Схема 26):

Схема 26:



Следует отметить, что предпринимавшиеся ранее попытки осуществить димеризацию **GlyNi** посредством депротонирования различными основаниями (BuLi, *t*-BuOK и др.) с последующим окислением (MnO₂, O₂) не привели к желаемым димерным комплексам **4** [128;129]. Электрохимический подход позволяет получить комплекс **4** в

виде двух оптически чистых диастереомеров в соотношении (S,S)/(S,R) = 1:1. Интересно, что диастереомер (R,R)-**4** в реакции не образуется, что может быть связано с пространственной затруднённой сближения двух радикалов с *re*-стороны плоскости радикального центра из-за взаимного отталкивания бензильных групп двух радикалов.

Как следует из рентгеноструктурных данных комплексов **4**, поворот вокруг σ -связи C-C, соединяющей два мономерных фрагмента, должен сопровождаться значительными пространственными затруднениями. Это обстоятельство приводит к тому, что скорость взаимопревращения ротамеров комплексов **4** при комнатной температуре сопоставима с характеристическим временем метода ЯМР, что приводит к уширению всех сигналов комплекса в спектре ЯМР ^1H . Для подтверждения предположения о заторможенном вращении вокруг центральной C-C связи в комплексах **4** было проведено исследование методом динамической спектроскопии ЯМР комплекса (S,S)-**4**. Спектры ЯМР ^1H регистрировались в диапазоне температур от -47°C до $+53^\circ\text{C}$ (рис. 43). При наиболее низкой температуре в спектре наблюдаются неуширенные сигналы двух соединений в соотношении 6:1. Сигналы основного ротамера соответствуют сигналам только одного мономерного фрагмента, что подтверждает симметричное строение димера (S,S)-**4**. Отнесение сигналов в этом спектре было выполнено на основании нескольких экспериментов двойного резонанса. Последовательность сигналов в области слабого поля оказалась той же, что и для комплекса **GlyNi**. Наиболее необычной особенностью полученного спектра является положение сигнала метинового протона при α -атоме углерода аминокислотного фрагмента. Этот сигнал представляет собой синглет при 5.49 м.д., т.е. он существенно дезэкранирован (на 1.7 м.д.) по сравнению с исходным комплексом **GlyNi**. Это может свидетельствовать о том, что рассматриваемый метиновый протон одного мономерного фрагмента находится непосредственно над плоскостью координации атома никеля второго мономерного фрагмента и попадает в область дезэкранирования атомом никеля. Сигнал метинового α -СН протона минорного ротамера является синглетом, имеющим химический сдвиг 3.98 м.д., что мало отличается от значения химического сдвига α -метиленовых протонов исходного комплекса **GlyNi**. Это означает, что в минорной форме этот протон не располагается над атомом никеля другого мономерного фрагмента, что подтверждает предположение о том, что наблюдаемый динамический процесс действительно связан с заторможенным вращением вокруг центральной C-C связи. С увеличением температуры наблюдается постепенное уширение сигналов, приводящее сначала к коалесценции и, наконец, к появлению сигналов с усреднённым (с учётом равновесных концентраций ротамеров) значением химического сдвига.

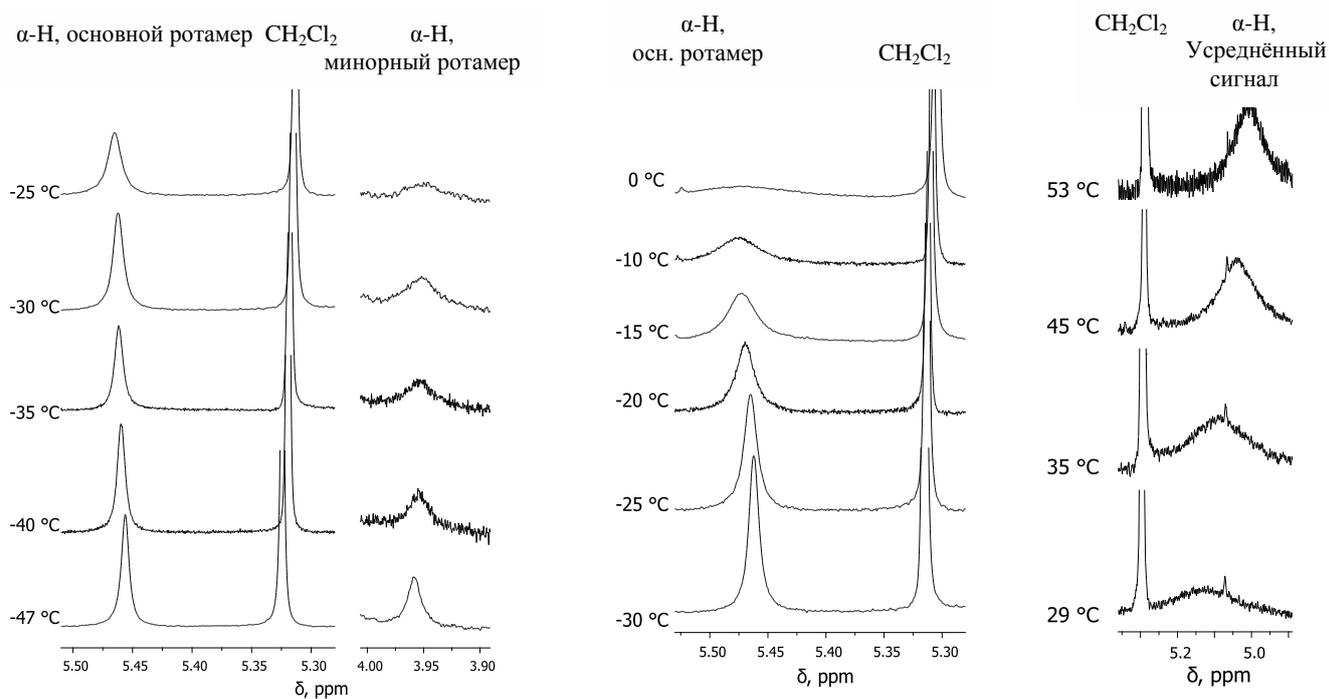


Рис. 43. Изменение формы сигнала протона α -СН-группы при увеличении температуры.

Изучение изменения формы сигналов протонов α -СН-группы двух ротамеров при варьировании температуры позволило определить значения кинетических параметров наблюдаемого процесса вращения вокруг связи $C(\alpha)$ - $C(\alpha')$. При низких температурах (область медленного обмена) использовалось линейное соотношение между уширением пика $\Delta\nu$ и константой скорости k [130]:

$$k_{AB} = \pi \cdot \Delta\nu_A = \pi \cdot \frac{p_B}{p_A} \cdot \Delta\nu_B,$$

где p_i – заселённость состояния i . В области наиболее низких температур ($-47 \div -25^\circ\text{C}$) константу скорости определяли по уширению пика $\Delta\nu_B$ минорного ротамера. Это позволяет минимизировать ошибку измерения, поскольку сигналы минорной формы уширяются сильнее. При более высоких температурах ($-30 \div -0^\circ\text{C}$) благодаря значительному уширению сигнала основного ротамера становится возможным достаточно точное измерение его уширения, в то время как сигнал минорного ротамера практически исчезает вследствие уширения. Поэтому в этой области температур константу скорости определяли по уширению $\Delta\nu_A$ сигнала α -СН-протона основного ротамера.

При комнатной температуре достигается точка коалесценции сигналов. При более высоких температурах измерение константы скорости проводили по усреднённому сигналу, который становится достаточно узким для проведения измерений при

температурах выше +35°C. В этом диапазоне температур для определения константы скорости использовалось приближение быстрого обмена [130]:

$$k_{AB} = \frac{4\pi r_{AB}^2 (v_A - v_B)^2}{\Delta v_{av}}$$

где $(v_A - v_B)$ – разница химических сдвигов протонов основного и минорного ротамеров.

Доли основного и минорного ротамеров в смеси в области быстрого обмена были определены из распределения Больцмана:

$$p_B = [1 + \exp\left(\frac{\Delta E}{RT}\right)]^{-1}$$

Относительная энергия минорного ротамера $\Delta E = 0.76$ ккал/моль была определена из соотношения ротамеров при низких температурах.

Зависимость $\ln \frac{k_{AB}}{T}$ от T^{-1} оказалась линейной во всём 100-градусном диапазоне температур (рис. 44 а). Из углового коэффициента и свободного члена уравнения полученной прямой были определены кинетические параметры изучаемого процесса. Энтальпия активации составила $\Delta H_{AB}^\ddagger = 11.6 \pm 0.4$ ккал/моль, а энтропия активации ΔS_{AB}^\ddagger оказалась равной -6 ± 1 ккал/моль. Для известных ранее немногочисленных случаев заторможенного вращения вокруг одинарной связи $C(sp^3)-C(sp^3)$, значения параметров активации близки к полученным в настоящей работе [131].

Строение и относительная энергия ротамеров комплекса (S,S)-4 были рассчитаны методом теории функционала плотности. Расчёт подтвердил установленное из спектров ЯМР 1H строение наиболее стабильного ротамера. Релаксированное сканирование поверхности потенциальной энергии выявило существование четырёх ротамеров. Все

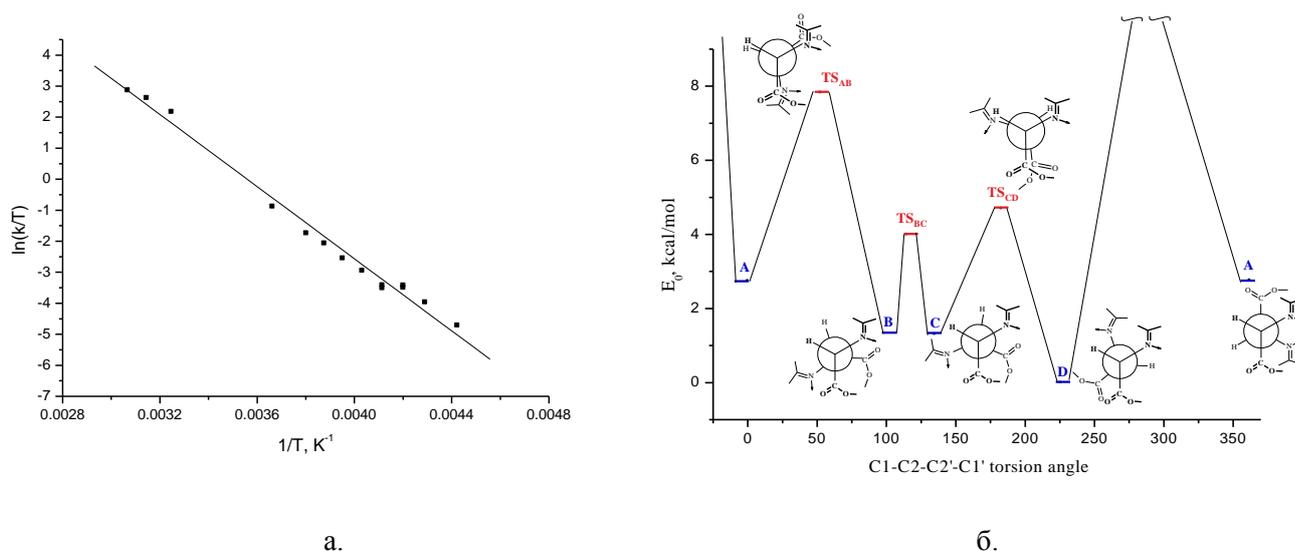


Рис. 44. а. Экспериментальная эйринговская зависимость для процесса заторможенного вращения в комплексе (S,S)-4.

б. Сканирование ППЭ по двугранному углу $C_1-C_2-C_2'-C_1'$ в комплексе (S,S)-4

ротамеры соответствуют заторможенным конформациям (см. проекции Ньюмана вдоль связи C(α)-C(α') на рис. 44 б). Существование четырёх ротамеров вместо трёх, обычно наблюдающихся при вращении вокруг связи C(sp³)-C(sp³), обусловлено изменением взаимного расположения фенильных групп разных мономерных фрагментов при переходе от ротамера **B** к ротамеру **C**. Взаимопревращения ротамеров **B**, **C** и **D** происходят быстро (в масштабе времени ЯМР), поскольку барьеры активации составляют менее 5 ккал/моль, в то время как ротамеры **D** и **A** разделены достаточно высоким барьером (17 ккал/моль). Таким образом, сигналы основного ротамера, наблюдаемые в спектре ЯМР при -47°C, являются усреднёнными сигналами ротамеров **B**, **C** и **D** (с главным вкладом ротамера **D**, имеющего минимальную энергию). Соответственно, минорный ротамер соответствует конформации **A**.

Методом динамической спектроскопии ЯМР удалось выявить ещё одну интересную особенность комплекса (S,S)-**4**. Обсуждавшийся выше процесс заторможенного вращения сопровождается ещё одним динамическим процессом, наблюдение которого становится возможным при температурах выше -10°C. При -47°C наблюдается пять сигналов протонов фенильной группы бензофенонового фрагмента, что говорит о том, что вращение фенильного заместителя при этой температуре происходит с пренебрежимо малой скоростью. Зависимость формы сигнала *орто*-протона фенильной группы от температуры приведена на рис. 45.

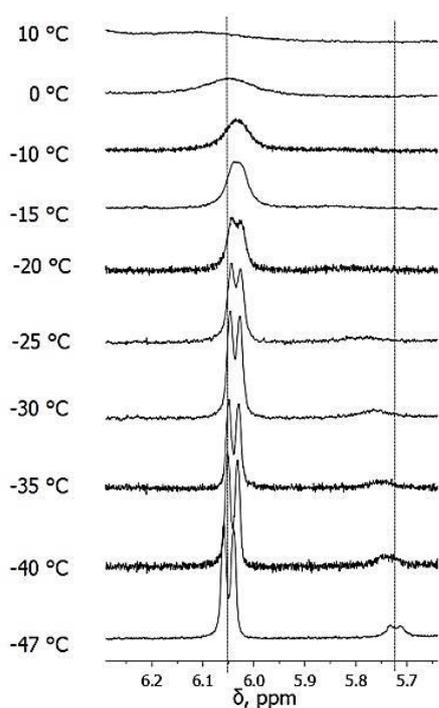


Рис. 45. Изменение формы сигнала орто-протона фенильной группы в (S,S)-**4**

При -47°C в спектре ЯМР ¹H наблюдаются два дублета (при 5.73 и 6.05 м.д.), относящихся к *орто*-протонам фенильной группы основного и минорного ротамеров. При увеличении температуры оба сигнала постепенно уширяются и одновременно смещаются навстречу друг другу. При температуре около -20°C сигнал минорного изомера практически исчезает вследствие уширения. При дальнейшем повышении температуры начинается второй динамический процесс, проявляющийся в значительном уширении сигнала основного ротамера и его смещении в область слабых полей. В соответствии с отнесением сигналов в спектре, зарегистрированном при -47°C, два *орто*-протона фенильной группы имеют химические сдвиги 7.50 и 6.05 м.д., следовательно, наблюдаемый слабopольный сдвиг связан с началом второго

динамического процесса - вращением фенильной группы вокруг одинарной С-С связи.

Температурная зависимость наблюдаемых химических сдвигов позволяет оценить свободную энергию активации ΔG^\ddagger вращения фенильного кольца. В соответствии с работами Гутовского и Холма [131], экспериментально наблюдаемое разделение сигналов двух обменивающихся ядер связано с константой скорости процесса:

$$k = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \sqrt{\Delta\nu_0^2 - \Delta\nu^2},$$

где k – константа скорости реакции первого порядка, с^{-1} , $\Delta\nu_0$ – разница частот сигналов в отсутствии обмена, Гц, $\Delta\nu$ – наблюдаемая разница частот сигналов, Гц. Подставляя в уравнение Эйринга полученные значения констант скоростей, можно определить значение свободной энергии активации вращения фенильного кольца. При 10°C оно составило $\Delta G^\ddagger \approx 13$ ккал/моль. В пределах ошибки измерения это значение совпадает с энергией активации процесса вращения вокруг связи $\text{C}(\alpha)\text{-C}(\alpha')$ (которая при той же температуре равна 13.3 ккал/моль). Полученные результаты показывают, что оба процесса протекают практически параллельно: вращение вокруг связи $\text{C}(\alpha)\text{-C}(\alpha')$ сопровождается вращением фенильных колец. Следует отметить, что заторможенное вращение незамещённого фенильного кольца представляет собой достаточно редкое явление. Известно лишь несколько литературных примеров такого рода [131;132].

Завершая обсуждение строения полученных димерных комплексов **4**, приведём несколько интересных особенностей, выявленных рентгеноструктурным анализом. С-С связь между двумя мономерными фрагментами слегка удлинена (~ 1.56 Å вместо обычных 1.54 Å) из-за возникающего между объёмными заместителями разных мономерных частей стерического напряжения. Интересно, что шестичленный металацикл Ni-N-C-C-C-N имеет практически плоскую конформацию в R-части комплекса (S,R)-**4**, в то время как в S-части этого комплекса данный металацикл имеет конформацию «конверта» - атом никеля на 0.623 Å выведен из плоскости цикла. В комплексе (S,S)-**4** металациклы в каждом из мономерных фрагментов имеют конформацию «конверта».

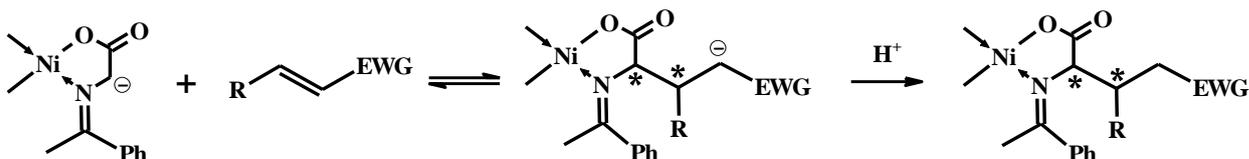
3.3.2 Взаимодействие электрогенерированного карбаниона GlyNi_H с серией акцепторов Михаэля

Депротонированная форма комплекса GlyNi , как следует из локализации ВЗМО, является С-нуклеофилом и может быть введена в реакции с различными электрофилами. Как уже отмечалось, благодаря строгому контролю концентрации основания в реакционной смеси электрохимическими методами становится возможным проведение последовательных *one-pot* реакций с несколькими электрофильными реагентами. Для

проведения таких превращений необходимо, чтобы после взаимодействия с первым электрофилом в аддукте сохранялся анионный центр, что возможно, например, в случае реакций нуклеофильного присоединения. Идеальными субстратами для этого являются акцепторы Михаэля.

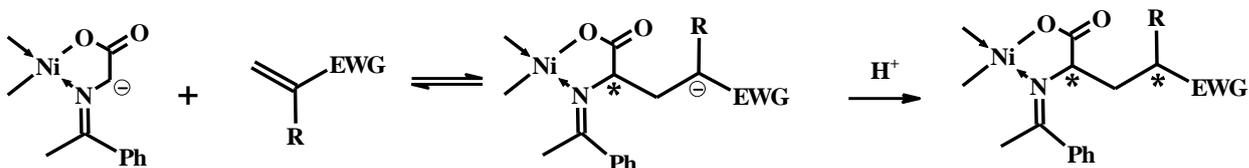
В настоящей работе было проведено изучение взаимодействия электрогенерированного карбаниона GlyNi_H с серией акцепторов Михаэля, которые можно разбить на два типа: 1,2- и 1,1-дизамещённые активированные алкены. В реакциях со всеми этими субстратами происходило образование двух новых стереоцентров. Однако, в случае 1,2-дизамещённых алкенов оба асимметрических атома углерода появляются уже на первой, обратимой стадии присоединения нуклеофила. Вторая стадия процесса – протонирование – является быстрой и необратимой и, в данном случае, не приводит к образованию новых стереоцентров. Таким образом, соотношение стереоизомеров в случае присоединения к 1,2-дизамещённым алкеном должно определяться только относительной термодинамической стабильностью диастереомерных анионных аддуктов, образующихся на первой стадии (схема 27).

Схема 27:



В случае 1,1-дизамещённых олефинов на первой равновесной стадии присоединения происходит образование только одного нового из стереоцентров, а конфигурация второго задаётся на быстрой стадии протонирования анионного аддукта, т.е. в условиях кинетического контроля (схема 28).

Схема 28:



Таким образом, стереоконтроль реакции присоединения должен быть различным для реакций с 1,2- и 1,1-дизамещёнными акцепторами Михаэля. Применение электрогенерированного нуклеофильного эквивалента глицина GlyNi_H позволяет проверить это предположение, поскольку отсутствие избытка основания исключает протекание катализируемой основаниями эимеризации продуктов реакции.

Электрохимическое депротонирование GlyNi восстановленными формами азобензола проводилось при потенциале -1.4 В. Полнота протекания реакции

депротонирования контролировалась методом циклической вольтамперометрии (рис. 46). На ЦВА смеси до начала электролиза присутствует полностью необратимый пик восстановления азобензола, а при обратной развёртке потенциала наблюдается пик окисления ($E = -0.38$ В), соответствующий окислению образующихся в приэлектродном пространстве анионов **GlyNi_H**. По мере протекания электрохимического депротонирования ток пика восстановления азобензола постепенно убывает, а при обратном сканировании потенциала появляется пик реокисления анион-радикалов азобензола. В то же время, пик окисления **GlyNi_H** постепенно возрастает, что говорит об увеличении объёмной концентрации этих частиц. Прекращение роста тока пика окисления **GlyNi_H**, сопровождающееся достижением равенства токов пиков восстановления и реокисления азобензола, свидетельствует об окончании протекания процесса депротонирования и полном превращении **GlyNi** в **GlyNi_H**.

Дальнейшее пропускание тока через раствор не приводит к увеличению концентрации **GlyNi_H**: при этом происходит лишь образование анион-радикалов $\text{Ph}_2\text{N}_2^{\cdot-}$. Это избыточное количество анион-радикалов должно быть удалено, чтобы обеспечить отсутствие в растворе любых основных/нуклеофильных частиц, кроме **GlyNi_H**. Для этого раствор выдерживали при потенциале рабочего электрода -1.0 В, при котором возможно селективное окисление анион-радикалов $\text{Ph}_2\text{N}_2^{\cdot-}$ (окисление других частиц, присутствующих в растворе, протекает при существенно более анодных потенциалах). На вольтамперограмме полученного раствора присутствуют пики окисления **GlyNi_H** и гидразобензола. Добавление к смеси эквимольного количества акцептора Михаэля

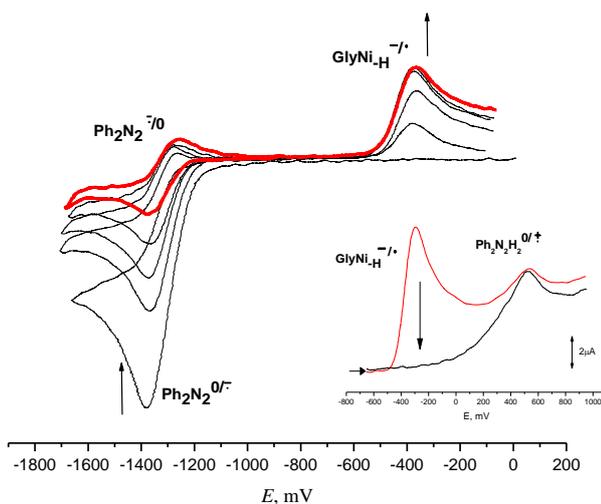


Рис. 46. ЦВА-мониторинг реакции депротонирования **GlyNi** (12 мМ) восстановленными формами азобензола (8 мМ) по мере увеличения количества пропущенного через раствор заряда. *На вкладке:* ЦВА-мониторинг последующей реакции **GlyNi_H** с акцептором Михаэля (12 мМ); Pt, CH₃CN, 0.05 М Bu₄NBF₄, 100 мВ/с, vs. Ag/AgCl/KCl

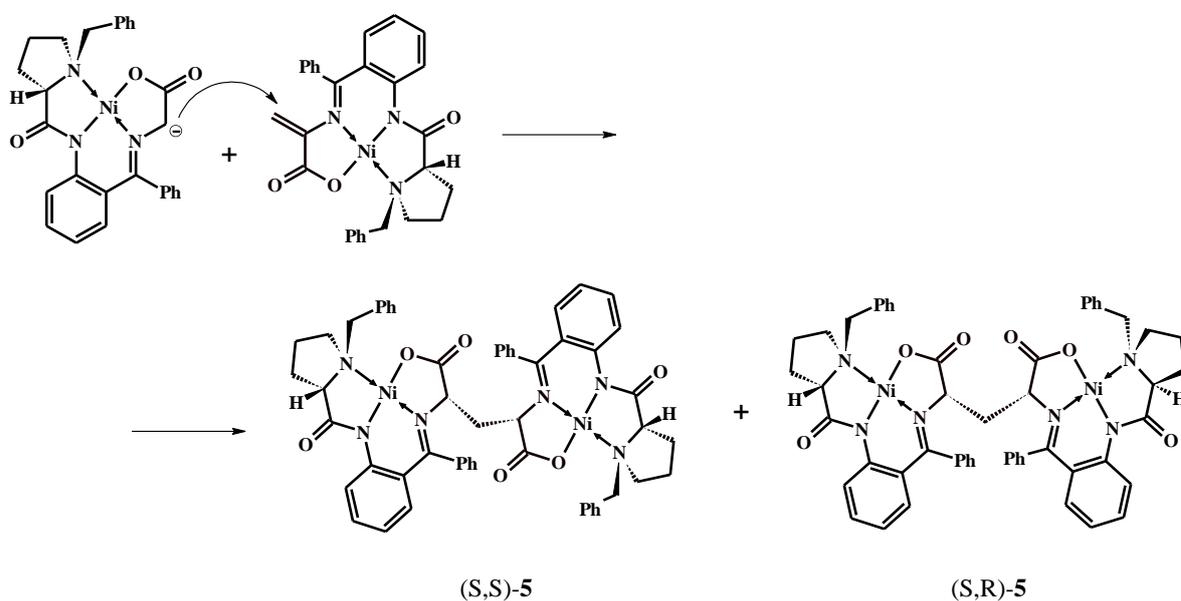
приводит к исчезновению пика окисления **GlyNi_H**, что свидетельствует о полноте протекания реакции присоединения карбаниона к активированному олефину (рис. 46, вкладка).

1,1-дизамещённые акцепторы Михаэля.

Рассмотрим сначала реакции электрогенерированного **GlyNi_H** с 1,1-дизамещёнными акцепторами Михаэля. В качестве таких соединений были выбраны метакрилонитрил и комплекс **Δ-AlaNi**.

Нуклеофильное присоединение депротонированного комплекса **GlyNi** к активированной двойной связи **Δ-AlaNi** приводит к образованию хиральных биядерных комплексов **5** (схема 29):

Схема 29:



В отличие от димерных комплексов **1 – 4**, впервые описанных в настоящей работе, комплексы **5** были синтезированы ранее [133]. В связи с этим представляет интерес сравнение стереохимии реакции присоединения электрохимически депротонированного **GlyNi** с реакцией присоединения **GlyNi** к **Δ-AlaNi**, проводимого в присутствии обычных оснований. Комплексы **5** были синтезированы путём добавления эквимолярного количества порошка **Δ-AlaNi** к раствору электрохимически депротонированного **GlyNi**. Окраска раствора в течение 5 минут после смешения реагентов менялась с практически чёрной (характерной для карбаниона **GlyNi_H**) до глубокой красной. Реакционную смесь подкисляли уксусной кислотой, после чего выделяли продукты реакции при помощи экстракции и хроматографии.

Было получено два продукта в соотношении 1.3 : 1. Сравнение спектров ЯМР ¹H этих соединений с литературными данными [134] показало, что полученные комплексы

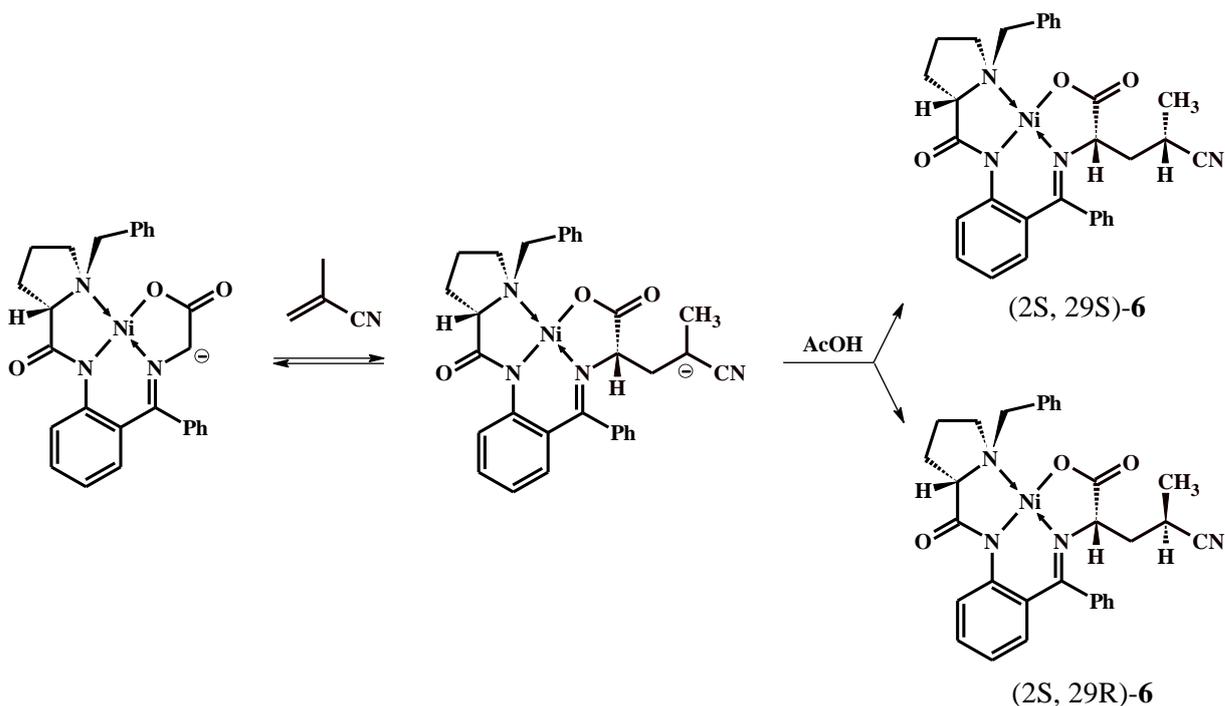
представляют собой диастереомеры (S,S)-**5** и (S,R)-**5**, соответственно. Наблюдаемое соотношение стереоизомеров объясняется тем, что один из двух новых стереоцентров соединения **5** формируется в ходе обратимой стадии присоединения карбаниона к Δ -AlaNi и поэтому имеет (S)-конфигурацию, что определяется относительной термодинамической стабильностью диастереомерных анионных аддуктов. Протонирование анионного аддукта приводит к образованию второго стереоцентра. Эта реакция протекает быстро и необратимо и, поэтому, характеризуется низкой стереоселективностью: образуются как (S)-, так и (R)-стереоцентры в практически равном количестве. В результате, в реакционной смеси после протонирования присутствует почти эквимольная смесь (S,S)- и (S,R)-стереоизомеров. Поскольку электрогенерированное основание образуется в реакционной смеси *in situ* в строго стехиометрическом количестве, дальнейшей эпимеризации продуктов реакции не происходит. Кроме того, реакция протекает очень быстро (5 минут вместо 36 часов в работе [133]), в то время как для катализируемой основаниями эпимеризации (S,R)-**5** в (S,S)-**5** требуется гораздо больше времени [134]. Таким образом, наблюдаемая стереохимия реакции отражает двухстадийный механизм присоединения – протонирования, и тот же стереохимический результат можно ожидать в реакции с другими 1,1-дизамещёнными алкенами.

Для каждого из изомеров **5** были зарегистрированы спектры КД (рис. 36). КД-спектр для (S,S)-**5** практически совпадает со спектром комплекса (S,S)-**3** и значительно отличается от спектра диастереомерного ему комплекса (S,R)-**5**. Поскольку в (S,R)-изомере два α -атома углерода фрагмента диаминодикарбоновой кислоты имеют различную конфигурацию, они вносят противоположный вклад в результирующий эффект Коттона, что приводит к достаточно низким значениям кругового дихроизма для этого соединения ($\Delta\epsilon$ в максимуме в КД-спектре для комплекса (S,R)-**5** составляет $\sim 1/6$ соответствующего значения для (S,S)-**3**). Подобный эффект был обнаружен и для двух диастереомерных комплексов **3**.

Вывод о взаимосвязи строения алкена и стереохимическим результатом реакции присоединения был проверен на примере реакции электрохимически депротонированного GlyNi с ещё одним терминальным алкеном – метакрилонитрилом. Реакция проводилась так же, как и в случае с присоединением к комплексу Δ -AlaNi, но метакрилонитрил добавляли к раствору GlyNi_H в виде раствора в DMF, поскольку при добавлении его в чистом виде наблюдалось образование слишком большого количества продуктов анионной полимеризации. После добавления метакрилонитрила на вольтамперограмме реакционной смеси исчезает пик окисления карбаниона GlyNi_H и появляется новый пик окисления при более анодных потенциалах (+0.13 В). Значение тока этого нового пика

окисления оказалось равным току пика окисления **GlyNi_H** на вольтамперограмме реакционной смеси до добавления активированного алкена. Можно заключить, что пик окисления при +0.13 В соответствует окислению анионного аддукта **GlyNi** и метакрилонитрила. После протонирования уксусной кислотой были выделены два продукта, которые, по совокупности данных различных спектральных методов (ЯМР ¹H, ¹³C, двумерных спектров ЯМР COSY, HMBC и HMQC, масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением ESI-HRMS и спектров КД), оказались диастереомерными аддуктами (2*S*, 29*S*)-**6** и (2*S*, 29*R*)-**6** (схема 30).

Схема 30:



В спектрах ЯМР ¹H комплексов **6** наблюдается сходный набор сигналов. Сигнал α-атома водорода аминокислотного фрагмента проявляется в виде дублета дублетов (3.84 м.д. и 4.04 м.д.), что указывает на наличие соседней метиленовой группы. Для одного из изомеров было проведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C на основании двумерных спектров COSY, HSQC и HMBC. Сигнал трёх протонов метильной группы остатка метакрилонитрила в этом изомере проявляется в виде дублета при 1.26 м.д. Он даёт единственный корреляционный пик в спектре COSY с сигналом при 3.03 м.д., который обусловлен протоном соседней СН-группы. Сигнал ядра ¹³C этой группы, согласно спектру HMQC, имеет химический сдвиг 22.45 м.д.. Протон этой СН группы имеет корреляционные пики в спектре COSY с двумя сигналами, кроме уже упоминавшейся метильной группы – с двумя дублетами дублетов дублетов при 1.84 и 2.47 м.д.. Эти два сигнала дают корреляционный пики в спектре HMQC с одни и тем же сигналом ¹³C при 40.91 м.д., т.е. являются диастереотопными протонами СН₂-группы, и

имеют корреляционные пики в спектре COSY с дублетом дублетов при 4.04 м.д., отвечающему α -протону аминокислотного фрагмента. Сигнал протонов метильной группы имеет три кросс-пика в спектре HMBSC: с сигналом ядер ^{13}C СН-группы (22.45 м.д.), с сигналом ядер ^{13}C метиленовой группы (40.91 м.д.) и с сигналом при 120.91 м.д.. Последний сигнал, согласно спектру HMQC, не имеет непосредственно связанных с ним протонов и поэтому его следует отнести к углероду нитрильной группы.

Для получения информации об абсолютной конфигурации стереоцентров, которые появились в ходе реакции, были зарегистрированы КД-спектры каждого из двух изомеров (рис. 47). Оказалось, что спектры обоих изомерных комплексов **6** весьма схожи между собой; в каждом из них наблюдается положительный эффект Коттона в области 500 – 550 нм, который характерен для комплексов никеля с основаниями Шиффа (S)-BPВ и (S)-аминокислот [135;136]. Таким образом, α -атом углерода в диастереомерных комплексах **6** имеет (S)-конфигурацию и, значит, они различаются только конфигурацией второго стереоцентра. Это различие практически не сказывается на спектрах КД, поскольку стереоцентр, конфигурация которого различна в диастереомерных комплексах **6**, удалён от главной хромофорной группы этих соединений – иона металла и его ближайшего лигандного окружения. Таким образом, полученным соединениям следует приписать конфигурацию (2S, 29S) и (2S, 29R).

Два диастереомерных комплекса **6** были получены в почти эквимольном соотношении, что и ожидалось на основании выдвинутого предположения о влиянии строения активированного алкена на стереохимический результат реакции.

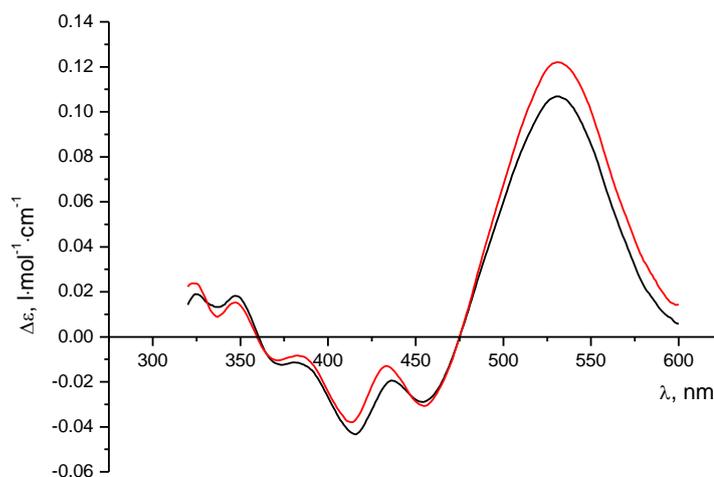


Рис. 47. КД-спектры двух диастереомерных комплексов **6**.

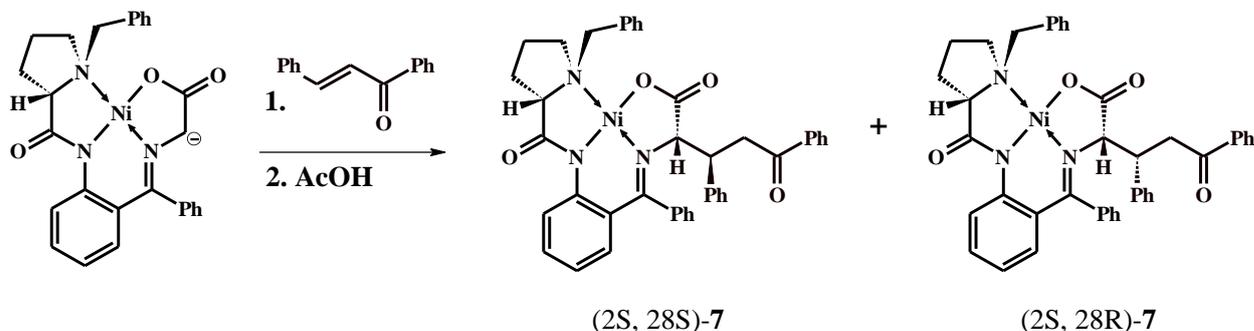
1,2-дизамещённые акцепторы Михаэля

Для изучения стереохимического результата реакции присоединения электрохимически депротонированного **GlyNi** к 1,2-дизамещённым акцепторным алкенам в качестве субстратов были выбраны халкон ((*2E*)-1,3-дифенилпропен-2-он-1) и β -нитростирол (*E*-1-нитро-2-фенилэтилен).

Добавление раствора халкона к раствору электрогенерированного **GlyNi_H** сопровождалось постепенным изменением окраски раствора от чёрной до интенсивно-красной, что свидетельствует о расходовании депротонированного глицинового комплекса. Из реакционной смеси после протонирования уксусной кислотой была выделена смесь двух диастереомерных комплексов **7** в соотношении 1 : 3.2. Индивидуальные диастереомеры были выделены методом препаративной тонкослойной хроматографии. Оба изомера были изучены набором спектральных методов (ESI-HRMS, ЯМР ^1H и ^{13}C , включая двумерные методики, КД). Масс-спектрометрические данные однозначно указывают на то, что полученные соединения **7** являются изомерными аддуктами **GlyNi** с халконом. Структура диастереомеров была определена из спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H обоих изомерных комплексов наблюдаются сигналы четырёх-спиновой системы, состоящей из α -протона аминокислотного фрагмента и трёх протонов остатка халкона. Таким образом, полученные соединения действительно являются диастереомерами, т.е. отличаются только абсолютной конфигурацией стереоцентров, появившихся в ходе реакции.

Образование только двух из четырёх возможных диастереомеров в этой реакции наиболее разумно связать с меньшей термодинамической стабильностью изомеров с *R*-конфигурацией α -атомов углерода по сравнению с соответствующими *S*-изомерами [137]. Таким образом, можно предположить, что полученные стереоизомеры имеют *S*-конфигурацию α -атомов углерода аминокислотного фрагмента и отличаются только конфигурацией β -стереоцентра (схема 31).

Схема 31:



В спектре ЯМР ^1H минорного диастереомера сигнал протона при β -атоме углерода (дублет дублетов дублетов) значительно дезэкранирован и проявляется при 5.13 м.д., в то время как сигнал соответствующего протона в спектре основного изомера имеет химический сдвиг 3.44 м.д. Такая разница в значениях химического сдвига не может быть обусловлена электронным влиянием через связи, поскольку рассматриваемая метиновая группа в обоих изомерах связана с одинаковыми группами атомов. Она может быть вызвана только эффектом анизотропии химического сдвига одной из близко расположенных в пространстве групп атомов. Такой группой атомов является атом никеля в плоскоквадратном лигандном окружении. Таким образом, протон H_B расположен в минорном диастереомере непосредственно под атомом никеля (рис. 48 а.).

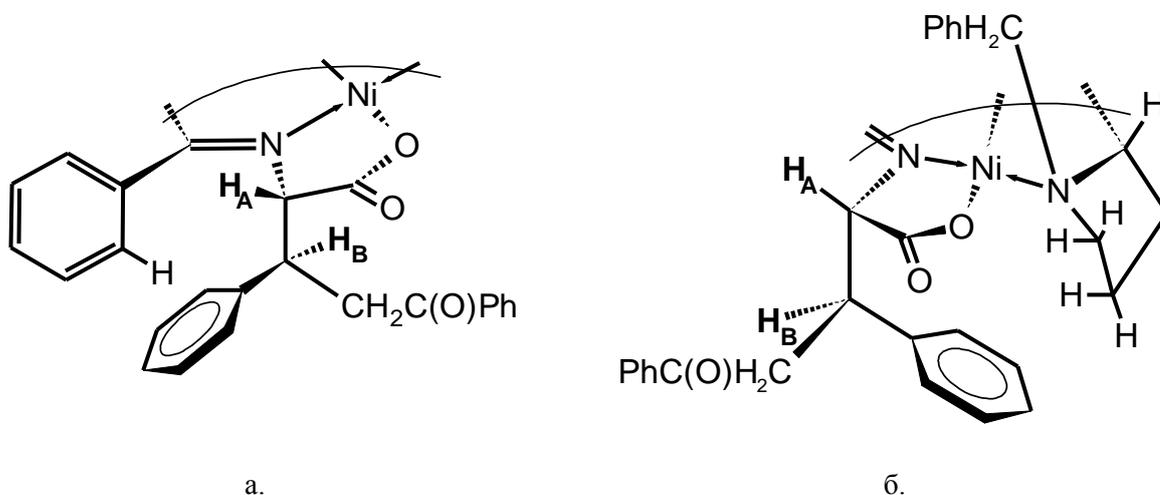


Рис. 48. Пространственное строение изомеров **7** по данным ЯМР ^1H : а.) минорный изомер; б.) основной изомер.

Кроме этого, в спектре ЯМР ^1H минорного диастереомера комплекса **7** наблюдается необычайно сильное экранирование *орто*-протона фенильной группы бензофенонового фрагмента (δ 5.66 м.д.). Это означает, что данный протон находится в области экранирования фенильного кольца халкона, т.е. располагается непосредственно над плоскостью этой фенильной группы (рис. 48 а.). С учётом сделанных выводов можно приписать β -атому углерода минорного диастереомера **7** (*S*)-конфигурацию. Таким образом, минорный диастереомер содержит остаток (*2S*, *3S*)-аминокислоты в координационной сфере Ni(II) (*(2S, 28S)*-**7**).

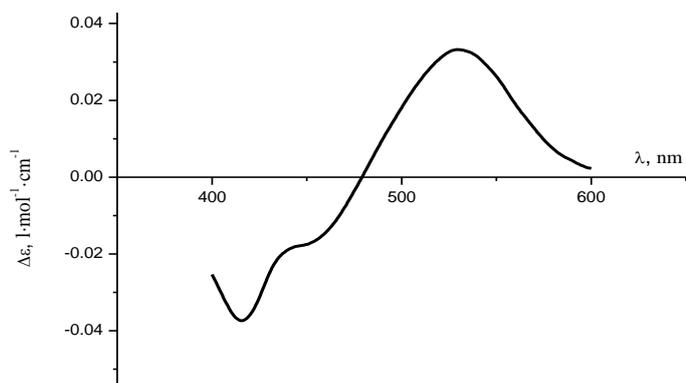


Рис. 49. Спектр КД комплекса (2S, 28R)-7

Таблица 3

Относительные энергии (полная электронная энергия с колебательной поправкой при 0 К) конформеров диастереомерных комплексов 7

(2S, 28S)-7		
0 kcal/mol	+6.9 kcal/mol	+4.0 kcal/mol
(2S, 28R)-7		
+3.4 kcal/mol	0 kcal/mol	+2.4 kcal/mol

Этот вывод был подтверждён квантово-химическими расчётами относительной энергии конформаций комплекса (2S, 28S)-7. Оказалось, что конформер с выявленным из спектра ЯМР ^1H взаимным расположением групп действительно является минимумом на ППЭ. Два других конформера, получаемых из него поворотом остатка халкона вокруг связи $\text{C}(\alpha) - \text{C}(\beta)$, на 4 и 6.9 ккал/моль менее стабильны (табл. 3). Таким образом, квантово-химические расчёты подтверждают, что комплекс (2S, 28S)-7 действительно существует в конформации, определённой из спектра ЯМР ^1H .

Поскольку наиболее вероятно, что в основном диастереомере α -атом углерода имеет S-конфигурацию, а минорным изомером является (2S, 28S)-диастереомер, основному диастереомеру следует приписать конфигурацию (2S, 28R). Этот вывод был подтверждён данными спектроскопии КД (рис. 49). На спектре КД основного изомера комплекса 7

наблюдается положительный эффект Коттона в области 500-550 нм, на основании чего можно заключить, что α -атом углерода имеет (S)-конфигурацию. R-конфигурация β -стереоцентра может быть подтверждена на основании совместного анализа ЯМР ^1H -спектров и квантово-химических расчётов. Относительные энергии трёх конформеров основного диастереомера, переходящих друг в друга при вращении вокруг связи C(α) – C(β), приведены в таблице 3. Наиболее стабильным оказался второй конформер. Пространственное строение этого конформера представлено на рис. 48 б. В отличие от наиболее стабильного конформера минорного диастереомера протон H_B удалён от атома никеля и, поэтому, не испытывает его дезэкранирующего влияния. Это согласуется со значением его химического сдвига, равного 3.44 м.д.. Протоны метиленовых групп пролинового фрагмента располагаются над плоскостью фенильного кольца остатка халкона и поэтому должны быть экранированы. Это должно приводить к сильнопольному сдвигу сигналов этих протонов по сравнению, например, с сигналами этих протонов в исходном комплексе **GlyNi**. Действительно, химический сдвиг наиболее сильнопольных сигналов в спектре ЯМР ^1H комплекса **GlyNi** равен 2.05 м.д., а сигналы трёх протонов пролинового фрагмента в (2S, 28R)-**7** наблюдаются при 1.36, 1.73 и 1.89 м.д.. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C комплекса (2S, 28R)-**7** было выполнено на основании анализа двумерных ЯМР-спектров (COSY и HSQC).

Интересно сравнить относительные энергии двух диастереомеров **7**. В соответствии с данными расчёта методом DFT, (2S, 28R)-**7** на 2.9 ккал/моль устойчивее (2S, 28S)-диастереомера. Эта разница в энергии в предположении равновесия между изомерами соответствует соотношению 7.3 : 1 при 298 К. Экспериментально наблюдаемое соотношение диастереомеров (3.2 : 1) соответствует меньшей разнице в энергии (примерно 1.2 ккал/моль). Однако, предложенная схема взаимодействия **GlyNi_H** с 1,2-дизамещённым акцепторным алкеном предполагает, что соотношение диастереомеров в конечной смеси равно равновесному соотношению диастереомерных анионных аддуктов, образующихся на стадии присоединения до протонирования. Расчёт относительных энергий этих анионных аддуктов показал, что (2S, 28R)-изомер также оказывается стабильнее, чем (2S, 28S), но разница в энергии оказывается существенно меньше, чем для нейтральных комплексов. Она составляет 0.6 ккал/моль (что соответствует соотношению изомеров 2.9 : 1), т.е. в рамках погрешности эксперимента и расчёта совпадает с экспериментально наблюдаемой величиной. Таким образом, в случае 1,2-дизамещённых алкенов стереохимическая результат реакции полностью контролируется относительной термодинамической устойчивостью анионных аддуктов **GlyNi_H** с акцепторами Михаэля.

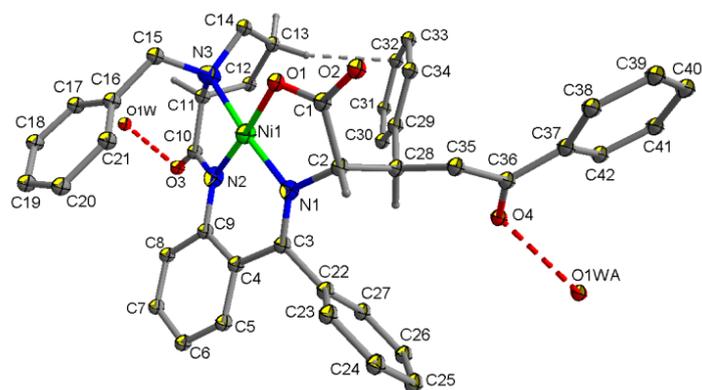


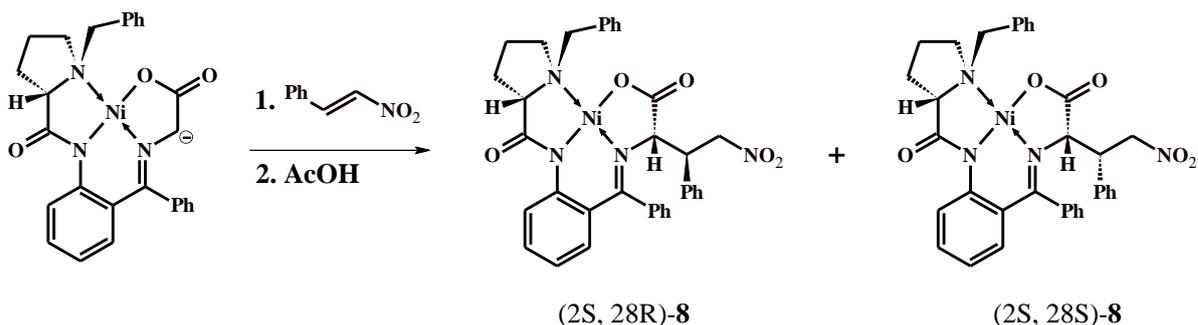
Рис. 50. Данные РСА соединения (2*S*, 28*R*)-7. Термические эллипсоиды показаны на уровне 30%-ной вероятности. Атомы водорода (кроме тех, что расположены при асимметрических атомах углерода) не приводятся для ясности.

Структура основного (2*S*, 28*R*)-7 диастереомера была определена методом РСА (рис. 50). Данные РСА подтвердили определённую выше конфигурацию основного изомера.

Вывод о термодинамическом контроле стереохимического результата реакции в случае 1,2-дизамещённых алкенов был подтверждён на примере реакции **GlyNi_H** с β-нитростиролом. Аддукт **GlyNi** с этим акцептором Михаэля был получен ранее [138]. В этой же работе были изучено взаимодействие **GlyNi** в условиях равновесного депротонирования под действием NaOH с другими 1,2-дизамещёнными нитроалкенами. Соотношение (2*S*, 28*R*) и (2*S*, 28*S*) изомеров было находилось в диапазоне от 3 : 1 до 7 : 1.

В настоящей работе для получения аддукта с β-нитростиролом **8** использовался электрохимически депротонированный комплекс **GlyNi**. После окончания депротонирования избыток основания был удалён из реакционной смеси способом, описанным выше. Нитростирол был добавлен к раствору карбаниона **GlyNi_H** в виде раствора во избежание анионной полимеризации. Реакционная смесь выдерживалась в течение ночи, чтобы достичь термодинамического равновесия между анионными аддуктами реакции, после чего к ней была добавлена уксусная кислота. Продукт реакции был выделен в виде двух диастереомеров в соотношении (2*S*, 28*R*) : (2*S*, 28*S*) = 5 : 1.

Схема 32:



Структура продуктов была подтверждена методом ЯМР ^1H : химические сдвиги полностью совпали с приведёнными в работе [138]. Соотношение диастереомеров комплекса **8**, полученное в настоящей работе при использовании электрогенерированного основания, близко к значениям, полученным в [138], т.е. стереоселективность этой реакции определяется только относительной термодинамической стабильностью диастереомерных аддуктов и поэтому не зависит от природы используемого основания.

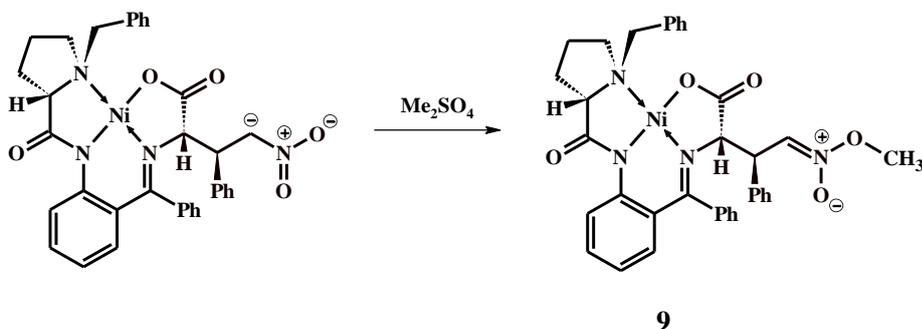
3.3.3 Многостадийные *one-pot* превращения

Хотя применение электрогенерированного основания не улучшает стереоселективность реакции по сравнению с обычными подходами, этот метод открывает возможность проведения дальнейших *one-pot* превращений анионного аддукта, образующегося при взаимодействии GlyNi_H с нитростиролом. Проведение последующих реакций с электрофилами невозможно в присутствии избытка основания. В качестве модельных электрофилов были выбраны диметилсульфат и бензилхлорид.

К реакционной смеси, полученной в результате добавления эквимолярного количества раствора нитростирола к электрохимически депротонированному комплексу GlyNi , добавляли пятикратный мольный избыток диметилсульфата. За протеканием реакции следили по изменению вольтамперограммы реакционной смеси. После добавления диметилсульфата на ЦВА появлялся и постепенно возрастал по току новый пик восстановления при -1.14 В (рис. 51). По изменению тока этого пика с течением времени была построена кинетическая кривая. Она линеаризуется в полулогарифмических координатах, что говорит о первом кинетическом порядке по анионному аддукту. Константа скорости псевдо-первого порядка оказалась равной $3 \cdot 10^{-4}\text{ с}^{-1}$.

Метилированный аддукт GlyNi_H с нитростиролом был выделен при помощи колоночной хроматографии и изучен методом ЯМР ^1H . Анализ спектра подтвердил образование комплекса **9**:

Схема 33:



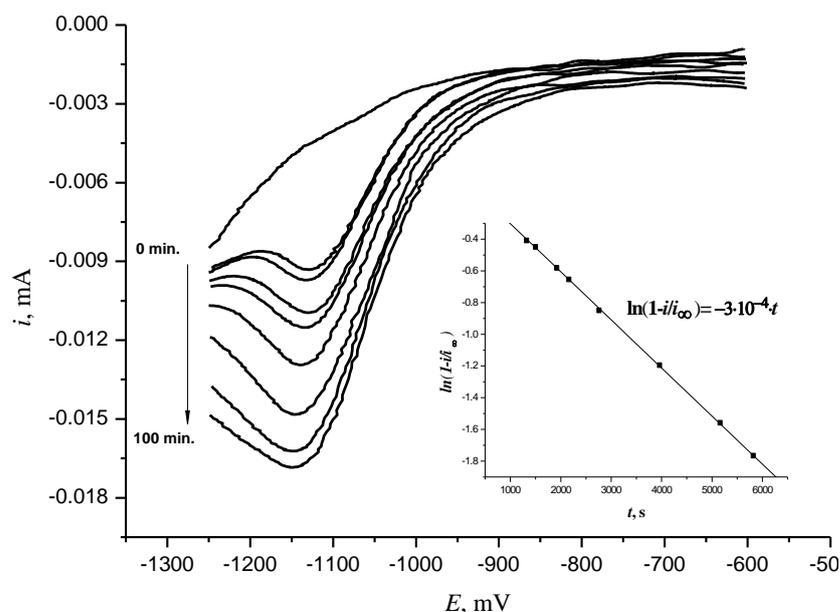
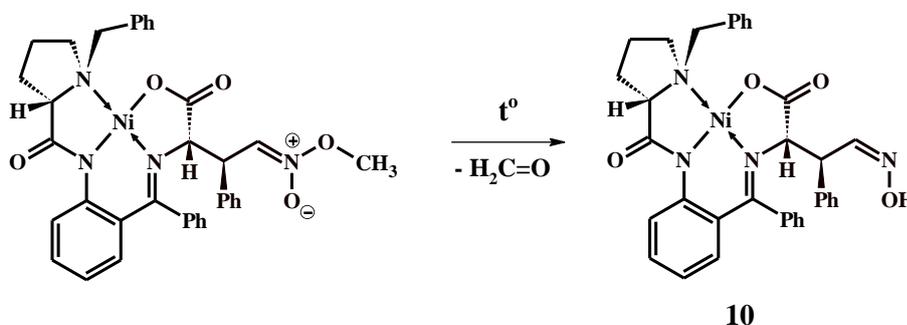


Рис. 51. ЦВА-мониторинг последующей реакции анионного аддукта **GlyNi_н** и нитростирола (6.7 мМ) с $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ (30 мМ) (Pt, CH_3CN , 0.05 М Bu_4NBF_4 , 100 мV/s, vs. Ag/AgCl/KCl). На вкладке: кинетическая кривая в полулогарифмических координатах.

В спектре ЯМР ^1H наблюдается характерная группа сигналов, соответствующая трёх-спиновой системе АМХ. Эта система включает α -протон аминокислотного фрагмента и два протона остатка нитростирола (при β - и γ -атомах углерода аминокислотного фрагмента). Дублет при 4.22 м.д. ($^3J = 6.0$ Гц) соответствует α -протону, протону соседней метиновой группы отвечает дублет дублетов при 4.84 м.д. ($^3J = 6.0$ Гц, 8.7 Гц), а протон при двойной связи $\text{C}=\text{N}$ представлен дублетом, смещённым в очень слабые поля (δ 7.21 м.д., $^3J = 8.7$ Гц). Синглет при 3.79 м.д. соответствует трём протонам метильной группы.

Комплекс **9** стабилен при комнатной температуре, но разлагается при кипячении в хлороформе с выделением формальдегида, давая соответствующий оксим **10** (схема 34).

Схема 34:

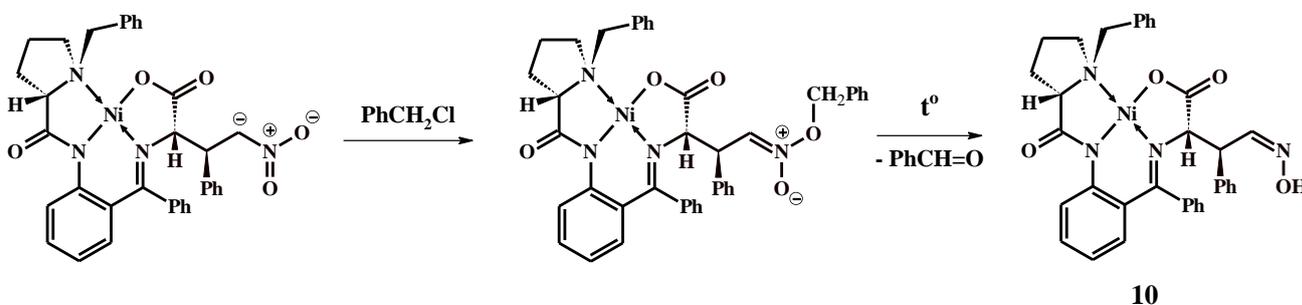


Образование оксима **4** было доказано методами ESI-HRMS и ЯМР. В масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона, значение m/z и изотопное распределение которого

полностью соответствуют теоретически ожидаемым. В спектре ЯМР ^1H сохраняется трёх-спиновая система AMX, наблюдавшаяся в спектре комплекса **9**. Наличие этой спиновой системы было надёжно доказано двумерной ЯМР-спектроскопией COSY. Дублет при 4.29 м.д., соответствующий α -протону, имеет корреляционный пик с дублетом дублетов при 3.99 м.д, который обусловлен протоном соседней β -метиновой группы. Сигнал этого протона имеет в спектре COSY две корреляции: с сигналом α -протона и с дублетом при 8.27 м.д., который относится к протону при двойной связи C=N. Широкий синглет, положение которого, вероятно, зависит от содержания воды в образце (7.99 м.д. при массовом соотношении 10 : вода = 14 : 1), соответствует протону гидроксильной группы оксима.

Аналогичная цепочка превращений электрогенерированного карбаниона **GlyNi_H** была проведена с бензилхлоридом в качестве второго электрофильного агента (схема 35).

Схема 35:



Нитроновый эфир в данном случае не выделяли, поскольку он оказался менее устойчивым по сравнению с **9** и разлагался при выделении продуктов реакции. В результате также был получен оксим **10**.

Таким образом, на примере реакции с нитrostиrolom был разработан *one-pot* процесс, включающий электрохимическое депротонирование, присоединение по Михаэлю, алкилирование и разложение нитронового эфира. Полученный в результате этих превращений оксим **10** является предшественником оптически чистой β -фенилспарагиновой кислоты.

3.3.4 Последовательное *one-pot* взаимодействие электрохимически генерированного **GlyNi_H** с [60]-фуллереном и дополнительными электрофильными агентами

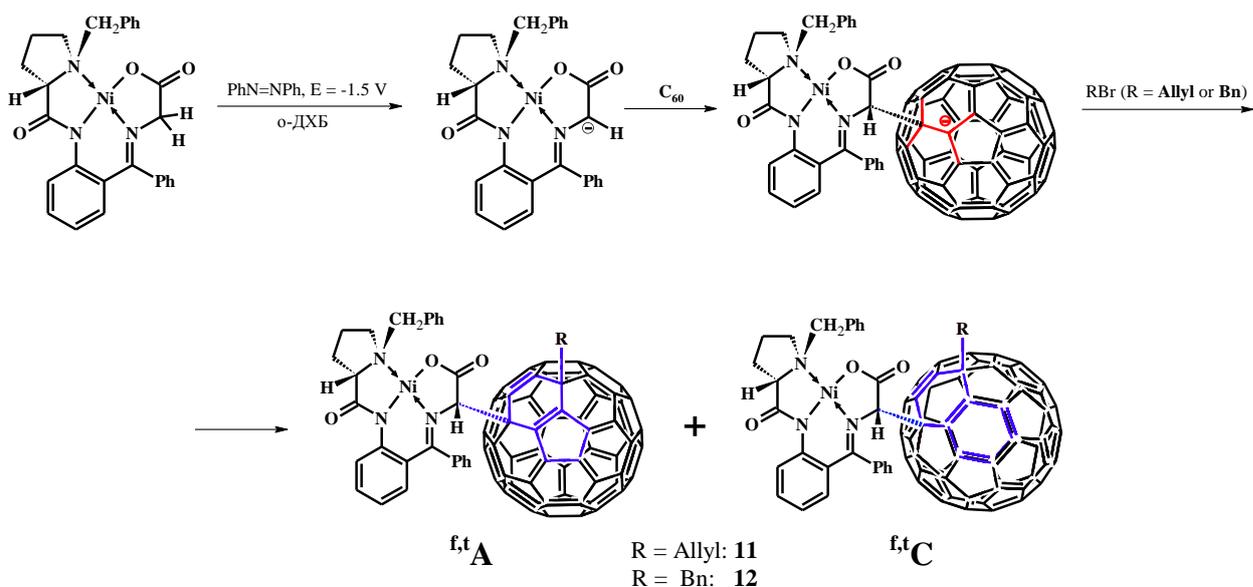
Хотя молекула C_{60} по своему уникальна, она обладает большим сродством к электрону и содержит кратные связи, поэтому ее формально можно рассматривать как своеобразный акцептор Михаэля. В рамках настоящей диссертационной работы было

изучено многостадийное последовательное *one-pot* взаимодействие электрохимически генерированного **GlyNi_H** с C₆₀ и дополнительными электрофильными агентами. Интерес к этой реакции обусловлен возможностью получения прекурсоров фуллеро-аминокислот. Эти соединения, сочетающие в себе ценные свойства как фуллеренов, так и аминокислот, важны для медицинских приложений [139]. Фуллерен-содержащие биомолекулы, обладающие уникальными мембранотропными и фотофизическими свойствами, могут служить эффективными антиоксидантами [140;141] и ловушками свободных радикалов [142], могут вызывать разрушение ДНК под действием видимого света [143], что уже используется в онкотерапии, и др.

Хотя фуллерен является достаточно сильным электрофильным реагентом, его функционализация представляет собой довольно сложную задачу. Присоединение нуклеофилов к фуллереновому каркасу может давать большое разнообразие продуктов, отличающихся количеством присоединённых аддендов, их взаимным расположением и стереохимической конфигурацией молекулы. Кроме того, существенное ограничение накладывает низкая растворимость фуллерена в типичных для органического синтеза растворителях.

Применение электрогенерированных оснований позволяет проводить депротонирование в растворителях разной природы. Пользуясь этим, в рамках настоящей работы разработан *one-pot* процесс введения фуллерен-содержащего заместителя в α -положение аминокислотного фрагмента комплекса **GlyNi**. Одним из лучших растворителей для фуллерена служит *o*-дихлорбензол (*o*-ДХБ). Электрохимическое депротонирование проводилось, как и в описанных выше случаях, анион-радикалом азобензола при потенциале -1.5 В. После окончания депротонирования комплекса избыток анион-радикалов азобензола был полностью удален окислением при потенциале -1 В. Добавление к полученному тёмно-коричневому (почти чёрному) раствору **GlyNi_H** насыщенного раствора фуллерена в *o*-ДХБ привело к ещё большему углублению цвета с образованием почти чёрного (темно-зелёного в тонком слое) раствора, характерного для анионов фуллерена. Затем к реакционной смеси добавляли второй электрофил – аллилбромид или бензилбромид. Реакционную смесь спустя сутки хроматографически разделяли, в результате чего была выделена фракция фуллеренсодержащих комплексов. Схему последовательных *one-pot* превращений можно представить следующим образом (схема 36):

Схема 36:



В масс-спектрах MALDI фракции **11** наблюдается пик молекулярного иона $M+H^+$, соответствующий брутто-формуле $C_{90}H_{30}N_3NiO_3^+$. Это доказывает, что полученный продукт представляет собой производное фуллерена, имеющее в качестве аддендов фрагмент комплекса **GlyNi** и аллильную группу. Аналогично, согласно данным ESI-HRMS, продукт **12** является аддуктом C_{60} с остатком **GlyNi** и бензилом: в спектре наблюдаются характерные молекулярные ионы $M+Na^+$ и $M+K^+$ (рис. 52).

На ВЭЖХ полученных комплексов **11** и **12** хорошо видны два пика (соотношение интенсивностей 1.5 : 1 для **11** и 2 : 1 в случае **12**) с близкими значениями времени удерживания (рис. 53), что говорит о наличии в выделенных после колоночной хроматографии фракциях двух продуктов. Электронные спектры поглощения двух продуктов в каждой из выделенных фракций совпадают. Известно, что электронные спектры региоизомерных аддуктов фуллеренов различны [145;146]. Так, например, для 1,4-бисаддуктов [60]-фуллерена характерен максимум поглощения при 445 нм, а для 1,2-

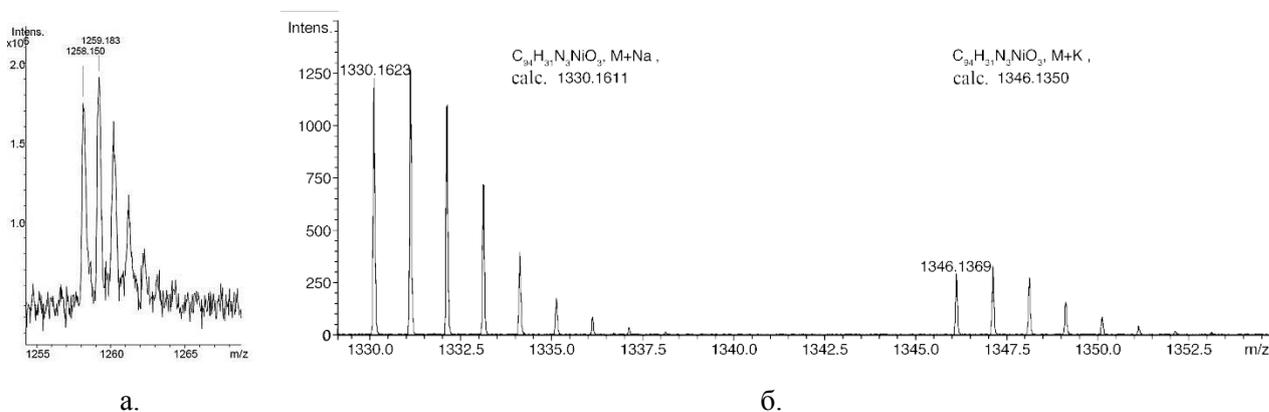


Рис. 52. а. Ион $M+H^+$ комплекса **11** в масс-спектре MALDI; б. Ионы $M+Na^+$ и $M+K^+$ в масс-спектре высокого разрешения (ESI) комплекса **12**.

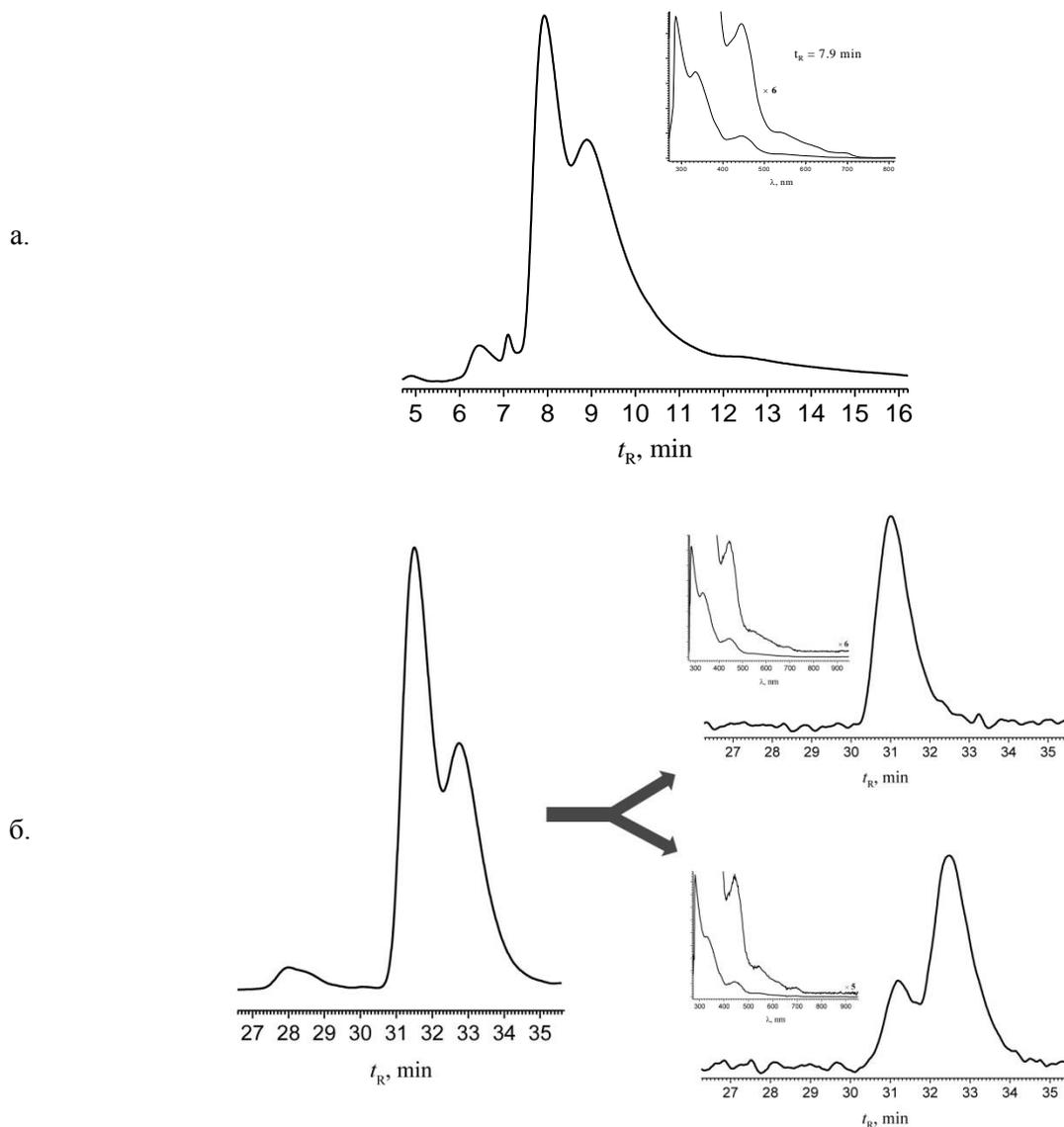


Рис. 53. а.) ВЭЖХ смеси изомерных продуктов **11**, элюент – толуол; б.) ВЭЖХ смеси изомерных продуктов **12**, элюент толуол/гексан/ацетонитрил 60 : 33 : 7

бисаддуктов – при 430 нм. Значит, вероятнее всего, два наблюдаемых на ВЭЖХ фракций **11** и **12** пика соответствуют одному и тому же региоизомеру. Максимум поглощения, наблюдающийся при 445 нм в спектрах двух обнаруженных методом ВЭЖХ компонент, указывает на то, что выделенные фракции состоят только из 1,4-бисаддуктов.

Фракция **12** была далее разделена методом препаративной ВЭЖХ с ахиральной колонкой и специально подобранным элюентом (толуол/гексан/ацетонитрил 60 : 33 : 7 по объёму). Было выделено два соединения, в спектрах ЯМР ^1H которых в дополнение к протонам, содержащимся в исходном комплексе **GlyNi**, присутствуют также протоны бензильной группы. Наличие в спектрах этих двух соединений сигналов, отвечающих одним и тем же группам атомов, подтверждает, что они являются изомерами.

В спектре основного изомера комплекса **12** α -атому водорода аминокислотного фрагмента соответствует синглет при 5.53 м.д., что указывает на наличие заместителя, не содержащего протонов, на расстоянии по крайней мере трёх химических связей от α -Н. Необычайно слабопольное значение химического сдвига сигнала этого протона указывает либо на высокую акцепторность введённого в α -положение заместителя, либо на его сильное дезэкранирующее влияние за счёт магнитной анизотропии. Таким образом, эти данные указывают на то, что фуллереновый заместитель в **12** связан непосредственно с α -атомом углерода. Этот вывод однозначно подтверждается двумерной спектроскопией НМВС.

В спектре (рис. 54) наблюдается корреляция синглетного сигнала α -Н с шестью сигналами ядер ^{13}C . Два из них (174.13 м.д. и 175.97 м.д.) соответствуют атомам углерода иминной и карбоксилатной групп. Оставшиеся четыре атома углерода относятся к фуллереновому фрагменту. Сигнал в сильном поле (62.21 м.д.) соответствует sp^3 -гибридному атому углерода фуллеренового каркаса, непосредственно связанному с α -метиновой группой аминокислотного фрагмента, а сигналы при 154.15, 148.41 и 142.42 м.д. - соседним с ним трём sp^n -гибридным фуллереновых атома. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются также сигналы двух спиновых систем типа АВ (первая система: два дублета при 4.66 и 3.63 м.д. с $^2J = 12.5$ Гц; вторая система: два дублета при 4.38 и 4.13 м.д. с $^2J = 12.8$ Гц), относящихся к метиловым группам двух бензильных фрагментов. Подтверждение того, что эти сигналы действительно относятся к двум спиновым системам АВ, было получено из спектра COSY: дублет при 4.66 м.д. имеет интенсивный кросс-пик с дублетом при 3.63 м.д., а дублет при 4.38 м.д. - с дублетом при 4.13 м.д.. Вторая система АВ, согласно спектру НМВС, относится к бензильной группе, связанной с фуллереновым каркасом. Сигналы протонов этой группы имеют корреляционные пики с сигналами ядер углерода фенильной группы (четвертичный атом углерода – 135.67 м.д., два орто-атома углерода – 131.37 м.д.), а также с сигналами ^{13}C фуллеренового фрагмента: sp^3 -гибридным при 60.91 м.д., соседним с бензильной группой, и тремя ближайшими sp^n -гибридными, при 150.15, 152.54 и 157.43 м.д.. Всего в спектре ЯМР ^{13}C основного изомера можно обнаружить 49 разрешённых сигналов sp^n -гибридных атомов углерода фуллеренового фрагмента в области 137 – 160 м.д.. Отсутствие ещё восьми сигналов следует объяснить их наложением на другие, очень близко расположенные в спектре, сигналы фуллереновых атомов углерода.

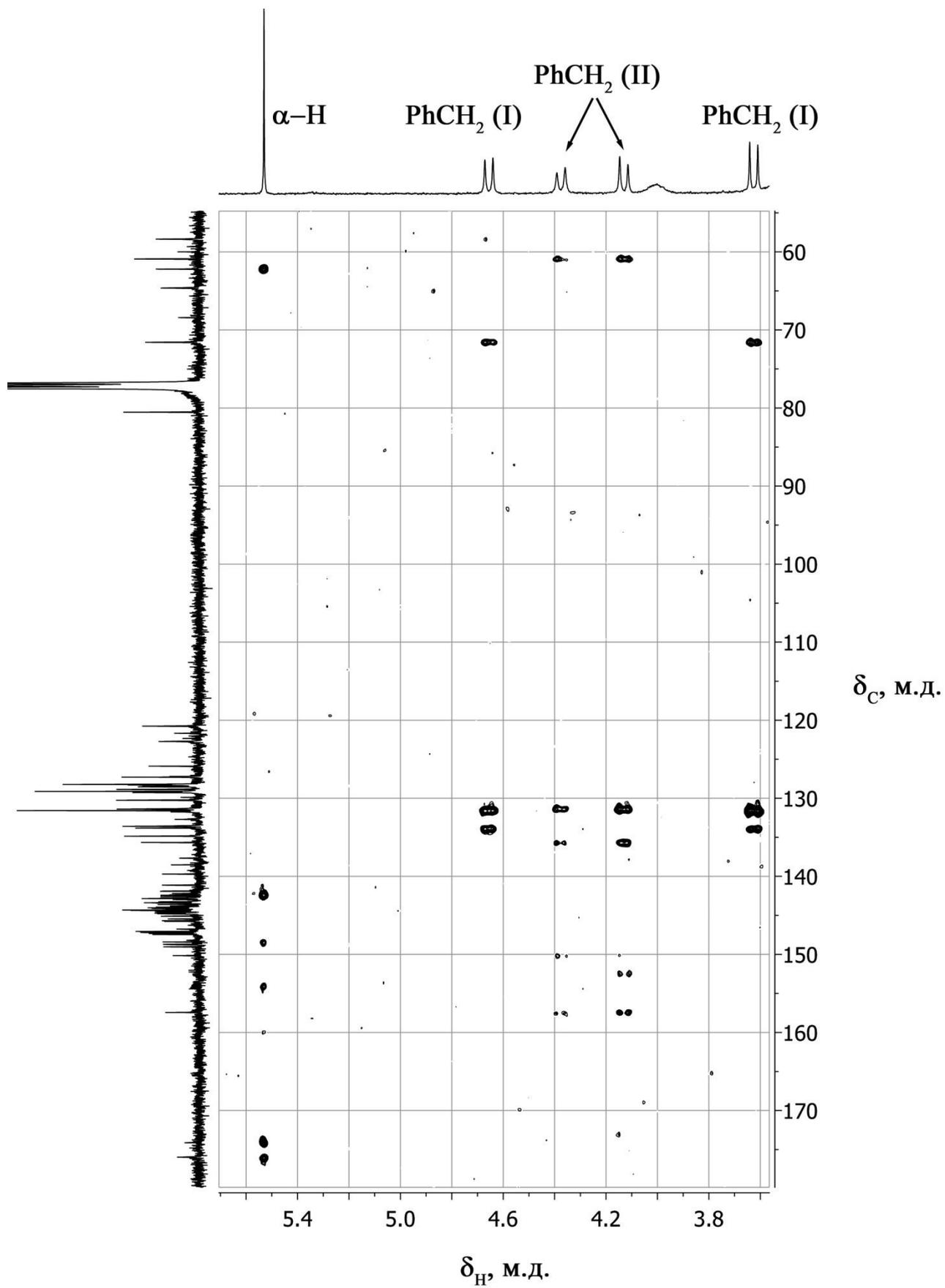


Рис. 54. Фрагмент НМВС-спектра основного изомера продукта 12

В спектре минорного изомера сигнал α -атома водорода аминокислотного фрагмента смещён в слабое поле по сравнению с сигналом того же атома основного изомера и находится при 5.74 м.д.. Как и для основного изомера, в спектре имеются сигналы двух спиновых систем типа АВ диастереотопных метиленовых протонов бензильных групп. Однако, наложение сигналов протонов этих групп друг на друга потребовало дополнительных доказательств отнесения их к диастереотопным метиленовым группам. Их отнесение было выполнено на основании двумерных спектров HSQC и HMBC. В спектре HSQC дублет при 4.57 м.д. ($^2J = 12.5$ Гц) имеет корреляционный пик с сигналом ^{13}C при 64.58 м.д., с этим же сигналом коррелирует сигнал в спектре ЯМР ^1H при 3.54 м.д.. Таким образом, сигналы при 4.57 м.д. и 3.54 м.д. образуют одну метиленовую группу (первая система АВ). Аналогично, дублет при 4.31 м.д. ($^2J = 12.8$ Гц) имеет в спектре HSQC корреляцию с сигналом ^{13}C при 49.86 м.д., и с этим же сигналом даёт корреляционный пик сигнал при 3.55 м.д. в спектре ЯМР ^1H . Значит, сигналы при 4.31 и 3.55 м.д. соответствуют диастереотопным протонам метиленовой группы (вторая система АВ). В спектре HMBC дублет при 4.31 м.д. одного из протонов второй системы АВ имеет корреляции с шестью сигналами ядер углерода: одним, принадлежащим sp^3 -гибридному атому углерода фуллерена (60.29 м.д., не имеет корреляций в спектре HSQC), двумя другими, относящимися к четвертичному (135.24 м.д.) и двум орто-атомам углерода фенильной группы (131.16 м.д.) и тремя sp^n -гибридными атомами углерода фуллеренового каркаса (149.25, 152.30, 156.46 м.д.). Это означает, что бензильная группа, к которой принадлежат протоны второй системы АВ, связана непосредственно с фуллереновым фрагментом. Вторая бензильная группа принадлежит, соответственно, бензилпролиновому фрагменту.

В спектре NOESY минорного изомера наблюдается корреляция между α -протоном метиленовой группы и сигналом одного из протонов второй системы АВ, что говорит об их близком пространственном расположении. Эти данные подтверждают вывод, сделанный на основании электронной спектроскопии, о том, что выделенные соединения являются 1,4-бисаддуктами фуллерена – более отдалённое расположение аддендов на фуллереновой сфере исключается на основании данных NOESY, а 1,2-аддукты – на основании электронных спектров поглощения. Кроме того, на основании HMBC-спектра основного изомера **12** (см. выше), можно утверждать, что ближайшие к двум аддендам sp^n -гибридные атомы углерода различны, что также исключает возможность 1,2-расположения аддендов на фуллереновой сфере.

Для выявления наиболее вероятных мест алкилирования промежуточно образующегося в реакции анионного аддукта карбаниона **GlyNi_H** с фуллереном был

проведён квантово-химический расчёт локализации и энергии орбиталей этого соединения. Оказалось, что наибольший вклад в ВЗМО (рис. 55) вносит р-орбиталь фуллеренового атома углерода бывшей двойной [6,6] связи, однако он располагается непосредственно под атомом никеля и пространственно экранирован фрагментом комплекса. Практически равный вклад вносит каждая из р-орбиталей двух атомов углерода в положении 4 двух шестиугольных граней, содержащих введённый адденд. Эти атомы углерода стерически вполне доступны для атаки электрофила. Вклад р-орбиталей более удалённых атомов углерода в ВЗМО меньше и, поэтому, наиболее вероятной следует считать атаку по четвёртому положению шестиугольной грани.

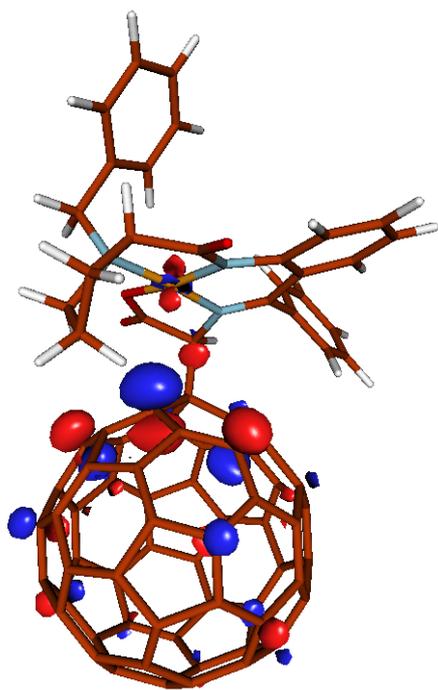


Рис. 55. ВЗМО анионного аддукта GlyNi_n с фуллереном

Таким образом, с учётом данных электронной спектроскопии, ЯМР и квантово-химических расчётов можно утверждать, что полученные соединения не являются структурными изомерами (в частности, региоизомерными бисаддуктами) и представляют собой 1,4-бисаддукты. Следовательно, они являются стереоизомерами.

Теоретически, присоединение двух различных ахиральных аддендов к положениям 1 и 4 шестиугольной грани фуллерена должно приводить к образованию смеси двух энантиомеров: $^{f,t}A$ и $^{f,t}C$ (рис. 56, [144]). Если по меньшей мере один адденд содержит элементы хиральности, то образующиеся $^{f,t}A$ - и $^{f,t}C$ -1,4-бисаддукты будут диастереомерами по отношению друг к другу.

Также в ходе реакции присоединения GlyNi_n к фуллерену происходит образование нового стереоцентра при α -атоме углерода и принципиально возможно образование диастереомеров, отличающихся конфигурацией этого атома. Однако, как уже упоминалось в настоящей работе, диастереомеры с (R)-конфигурацией α -атома углерода термодинамически существенно менее стабильны и их образование в количестве, сопоставимом с количеством основного (S)-изомера, в ходе обратимой реакции крайне маловероятно. Учитывая минимальные структурные различия между $^{f,t}A$ - и $^{f,t}C$ -1,4-бисаддуктами, сложно представить себе образование только одного из них с высокой стереоселективностью и следует ожидать наличия в послереакционной смеси $^{f,t}A$ - и $^{f,t}C$ -диастереомеров. Тот факт, что выделено только два диастереомера с очень близкими

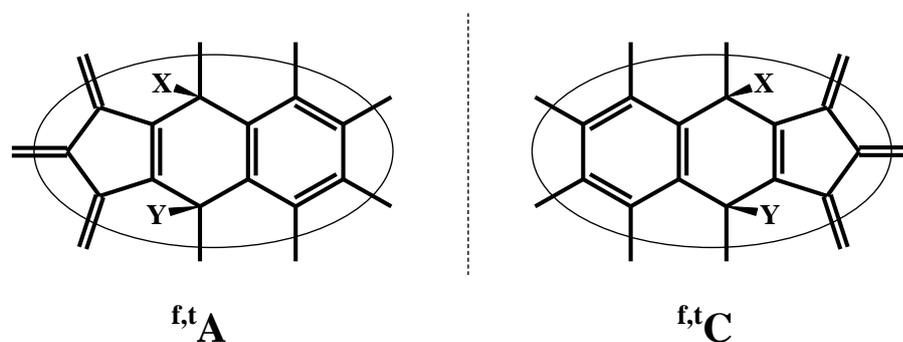


Рис. 56. Фрагмент структуры стереоизомерных бисаддуктов [60]-фуллере́на (заместитель X старше Y по номенклатуре Кана-Ингольда-Прелога).

оптическими свойствами и временами удерживания указывает на то, что реакция полностью селективна по α -атому углерода и выделенные комплексы **12** представляют собой (*S*, f,t A)- и (*S*, f,t C)-диастереомеры.

Для проверки этого предположения были зарегистрированы КД-спектры диастереомерных комплексов **12** (рис. 57). На спектрах обоих изомеров в области 400-450 нм наблюдается отрицательный эффект Коттона, который свидетельствует о том, что оба они имеют (*S*)-конфигурацию α -атома углерода [146], как и ожидалось на основании доводов об относительной термодинамической стабильности промежуточных диастереомерных анионных аддуктов.

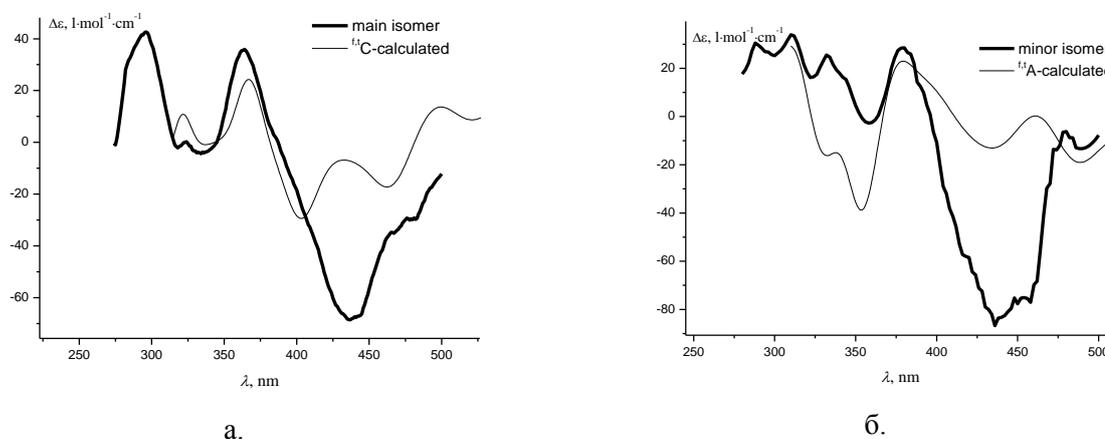


Рис. 57. Жирная кривая: Спектры КД основного (а.) и минорного (б.) изомеров **12**. Тонкая кривая: рассчитанные спектры КД для f,t C (а.) и f,t A (б.) аддуктов.

Определение конфигурации основного и минорного диастереомеров **12** было проведено на основании сравнения экспериментальных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с рассчитанными методом GIAO (PBE/L1) для f,t A- и f,t C-диастереомеров. Наиболее чувствительными к конфигурации должны быть сигналы диастереотопных метиленовых групп бензильного фрагмента, связанного с фуллереновым ядром, а также α -протонов, поскольку именно эти атомы наиболее пространственно сближены с фуллереновым

каркасом и испытывают влияние магнитной анизотропии различных его фрагментов (С-С связей и циклов).

Как уже отмечалось, сигнал α -протона смещён в более сильное поле в спектре основного изомера по сравнению с минорным изомером (5.53 м.д. для основного изомера и 5.74 м.д. для минорного). Были рассчитаны значения химических сдвигов для двух конформаций комплексов $^{f,t}A-12$ и $^{f,t}C-12$ (конформации отличаются поворотом вокруг одинарных связей, соединяющих адденды и фуллереновую сферу). Сравнение усреднённых (с учётом равновесных концентраций двух конформеров) химических сдвигов показало, что химический сдвиг α -протона диастереомера $^{f,t}C-12$ меньше химического сдвига того же протона в $^{f,t}A$ -диастереомере (рассчитанные значения 5.23 м.д. для $^{f,t}C-12$ и 5.53 м.д. для $^{f,t}A-12$).

Экспериментально определённая разность химических сдвигов сигналов диастереотопных протонов CH_2 -фрагмента бензильной группы, связанной с фуллереновой сферой, для основного изомера существенно меньше, чем для минорного (0.25 м.д. для основного изомера и 0.76 м.д. для минорного). Рассчитанное значение этой разности оказалось меньше для $^{f,t}C$ -диастереомера ($\Delta\delta = 0.74$ м.д. для $^{f,t}C-12$ и 0.89 м.д. для $^{f,t}A-12$).

Из сравнений рассчитанных и экспериментальных ЯМР-спектров следует, что основному диастереомеру следует приписать $^{f,t}C$ -конфигурацию, а минорному - $^{f,t}A$. Этот вывод был подтверждён также сравнением экспериментальных КД-спектров двух диастереомерных комплексов **12** с расчётными (рис. 57). Расчёт электронных спектров поглощения и спектров кругового дихроизма для комплексов **12** проводился методом TDDFT с негибридным функционалом PBE и базисом cc-pVDZ в TDA-приближении с применением сольватационной модели COSMO.

Для $^{f,t}C-12$ и $^{f,t}A-12$ расчёт проводился для двух конформаций молекулы, различающихся поворотом аддендов вокруг связей с фуллереновым фрагментом. Полученные значения энергий возбуждения корректировались (уменьшались в 1.18 раза) для достижения лучшего соответствия между экспериментально измеренными и рассчитанными длинами волн при максимумах поглощения (рис. 58). Коэффициент экстинкции рассчитывался из значений силы осциллятора по формуле [147]:

$$\epsilon(\nu) = \frac{1,306 \cdot 10^8}{\Delta} \cdot \sum_i f_i e^{-\left(\frac{\nu-\nu_i}{\Delta}\right)^2}$$

$\epsilon(\nu)$ -коэффициент экстинкции, л/моль · см

Δ -половина ширины линии на высоте, равной $1/e$ от высоты пика, см⁻¹

ν_i -частота перехода, см⁻¹

f_i -сила осциллятора

Полуширина линии Δ подбиралась из соображений наилучшего совпадения экспериментального и расчётного спектров. ЭСП двух конформеров усреднялись с учётом их равновесных концентраций.

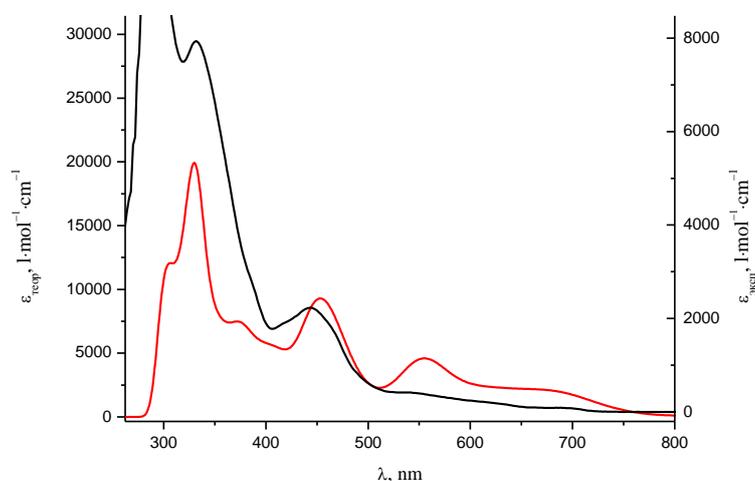


Рис. 58 Экспериментальный (чёрная кривая) и расчётный (красная кривая) спектр поглощения комплекса $(^{f,t}C)$ -**12**

Спектры кругового дихроизма также рассчитывались для трёх конформеров с последующим усреднением с учётом бoльцмановского распределения. Величина молярного кругового дихроизма $\Delta\epsilon$ рассчитывалась из значений вращательной силы по формуле [147]:

$$\Delta\epsilon(\nu) = \frac{1}{2.296 \cdot 10^{-39} \sqrt{\pi} \cdot \Delta} \cdot \sum_i \nu_i R_i e^{-\left(\frac{\nu - \nu_i}{\Delta}\right)^2}$$

$\Delta\epsilon(\nu)$ -круговой дихроизм, $l/mol \cdot cm$

Δ -половина ширины линии на высоте, равной $1/e$ от высоты пика, cm^{-1}

ν_i -частота перехода, cm^{-1}

R_i -вращательная сила, cgs

Полуширина линии Δ была ранее определена из сопоставления расчётного и экспериментального спектров поглощения.

Из приведённого на рис. 57 сравнения видно, что рассчитанный КД-спектр основного изомера качественно соответствует рассчитанному КД-спектру $^{f,t}C$ -диастереомера, а экспериментальный спектр минорного изомера – спектру, рассчитанному для $^{f,t}A$ -диастереомера. Положение минимумов и максимумов на рассчитанных и экспериментальных кривых хорошо соответствуют друг другу.

Таким образом, на основании совместного анализа расчётных данных и данных ЯМР- и КД-спектроскопии, можно приписать основному диастереомеру комплексов **12** $^{f,t}C$ -конфигурацию, а минорному - $^{f,t}A$ -конфигурацию.

Исследование электронного строения полученных бисаддуктов **12** представляет собой отдельную интересную задачу, поскольку эти молекулы состоят из двух частей, каждая из которых в отдельности является электроактивной. Поэтому стоит вопрос о распределении электронной плотности в полученном соединении и о возможности переноса заряда между двумя его электроактивными фрагментами. Интересно также изучить устойчивость их окисленных и восстановленных форм по отношению к диссоциации связи между фрагментом **GlyNi** и фуллереновым каркасом.

Чтобы найти ответы на данные вопросы, было проведено подробное вольтамперометрическое исследование комплекса $^{f,t}C-12$. На вольтамперограмме этого соединения (рис. 59) в анодной области потенциалов присутствуют два необратимых пика окисления. Потенциал первого пика окисления (табл. 4) достаточно близок к потенциалу окисления исходного комплекса **GlyNi**, измеренному в том же растворителе (о-ДХБ). Это означает, что ВЗМО данного комплекса локализована преимущественно на никель-содержащем фрагменте. Небольшой анодный сдвиг потенциала окисления $^{f,t}C-12$ по сравнению с **GlyNi** является следствием акцепторности фуллеренового заместителя.

При развёртке потенциала в катодную область наблюдается обратимый одноэлектронный процесс восстановления (**I**) комплекса $^{f,t}C-12$ ($E_{1/2} = -0.417$ В, отношение токов прямого и обратного пиков близко к 1). Небольшой катодный сдвиг потенциала восстановления по сравнению с C_{60} (наряду с анодным сдвигом потенциала окисления по сравнению с **GlyNi**) указывает на наличие в молекуле $^{f,t}C-12$ переноса заряда между двумя фрагментами: фуллереновый остаток стягивает электронную плотность с никель-содержащего фрагмента.

Изменение направления развёртки потенциала после второго пика восстановления ($E_p = -0.82$ В) приводит к практически полному исчезновению пика реокисления при -0.38 В (соответствующего процессу **I**). В то же время наблюдается пик реокисления при -0.812 В, соответствующий второму процессу восстановления, и два новых анодных пика при $+0.028$ В и $+0.191$ В (процессы **IV** и **V**, соответственно). Более тщательный анализ вольтамперограммы в полудифференциальном виде (рис. 60) позволил выявить, что второй пик восстановления является суперпозицией двух близко расположенных пиков. Первый из них соответствует необратимому процессу восстановления (**II**), наблюдающийся пик реокисления при -0.812 В отвечает второму процессу (**III**), протекающему при более катодных потенциалах. Пик на полудифференциальной

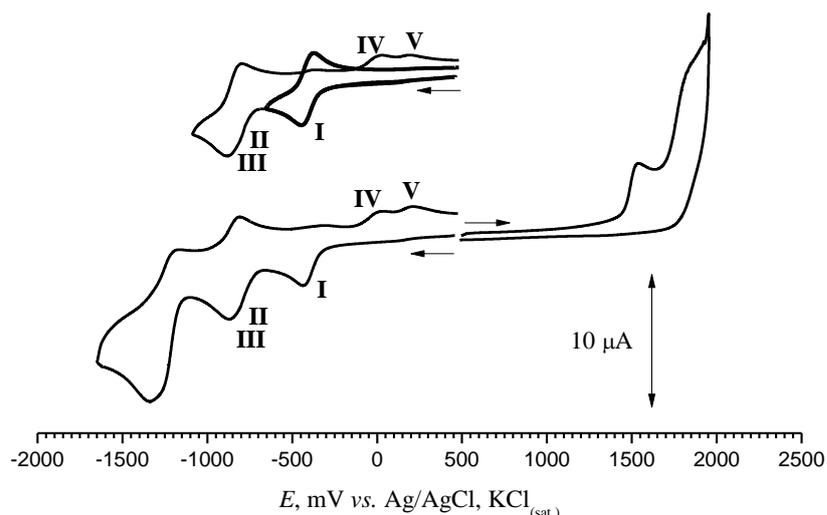


Рис. 59. ЦВА соединения $f^{1t}C-12$ (o-ДХБ, 0.15 М Bu_4NBF_4 , Pt, 100 мВ/с)

Таблица 4.

Потенциалы редокс-переходов комплекса $f^{1t}C-12$ и родственных соединений

Соединение	Восстановление, (E, В)			
	E_c^{p1}/E_a^{p1}	$E_{1/2}^I$	E_c^{p2}/E_a^{p2}	$E_{1/2}^{II}$
C_{60}		-0.39*		-0.75*
GlyNi	-1.410/-1.327	-1.372	-	-
$f^{1t}C-12$	-0.449/-0.380	-0.417	-0.820/-	-
	Окисление, (E, В)			
	E_a^{p1}		E_a^{p2}	
$f^{1t}C-12(-H)$	+0.178		-	
GlyNi _H	-0.234		-	
GlyNi	+1.452		-	
$f^{1t}C-12$	+1.539		+1.83	

*лит. данные [148]

вольтамперограмме, отвечающий процессу **III**, уменьшается с увеличением скорости развёртки потенциала. Это позволяет предположить, что в процессе восстановления **III** расходуется частицы, образующиеся в ходе химической стадии предшествующего ему процесса **II**. Наблюдаемый вид вольтамперограммы можно объяснить в рамках схемы 37 (для ясности на схеме соединение $f^{1t}C-12$ обозначено как $BnC_{60}GlyNi$).

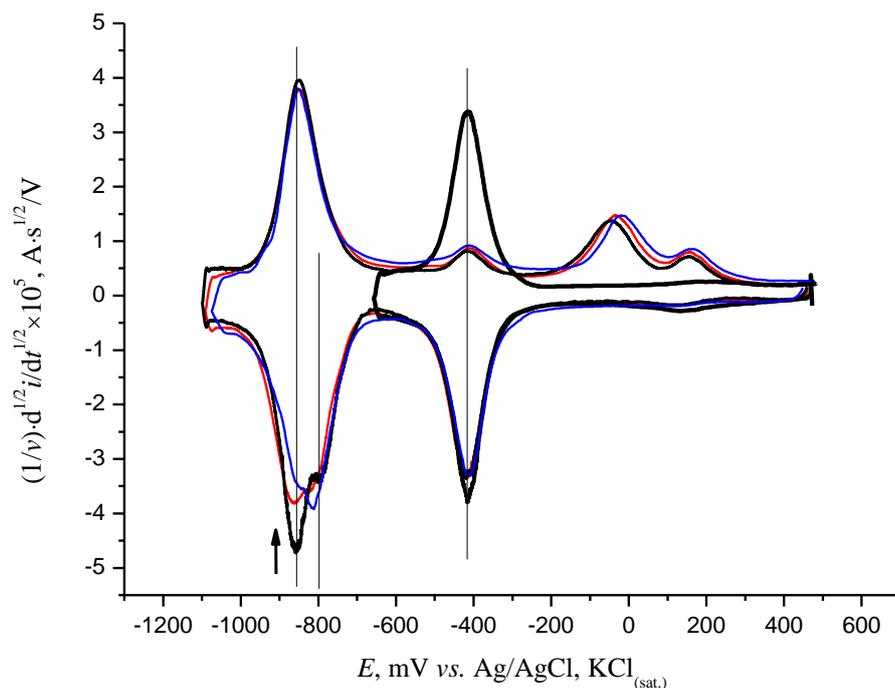
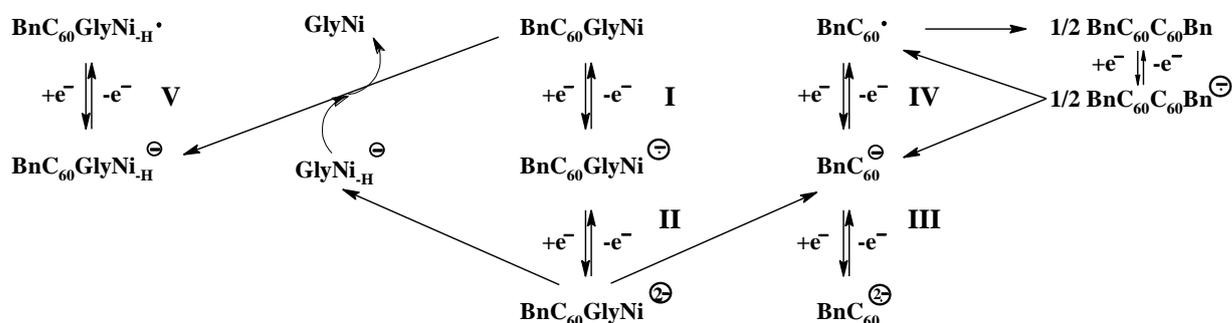


Рис. 60. Полуциклические формы ЦВА соединения $f^{12}\text{C-12}$ (о-ДХБ, 0.15 М Bu_4NBF_4 , Pt), зарегистрированные при различных скоростях развёртки потенциала: 100 мВ/с (чёрная кривая), 300 мВ/с (красная кривая), 500 мВ/с (синяя кривая).

Схема 37:



Образующийся при первом одноэлектронном восстановлении анион-радикал устойчив (во всяком случае, в масштабе времени ЦВА). Перенос второго электрона (процесс II) сопровождается разрывом связи между фуллереновым фрагментом и остатком комплекса **GlyNi**, что приводит к образованию двух анионных частиц: карбанион **GlyNi_H⁻** и анион бензилированного фуллера **BnC₆₀⁻**. Анион **BnC₆₀⁻** далее восстанавливается (процесс III, $E_{1/2} = -0.856$ В) до дианиона **BnC₆₀²⁻**. Согласно литературным данным [149], восстановление **BnC₆₀⁻** протекает обратимо при потенциале -0.99 В (измерено в бензонитриле, vs. Ag/AgCl, KCl), что достаточно хорошо совпадает с полученным в настоящей работе значением потенциала редокс-перехода III. Образующийся в ходе восстановления II карбанион **GlyNi_H⁻** способен депротонировать

комплекс $^{f,t}\text{C-12}$, поскольку последний обладает большей СН-кислотностью вследствие наличия при α -атоме углерода акцепторного фуллеренового заместителя. Два пика окисления **IV** и **V** соответствуют процессам окисления BnC_{60}^- ($E_p = +0.028$ В, лит. -0.048 В [149], окисление сопровождается димеризацией) и депротонированного комплекса $^{f,t}\text{C-12}$ ($E_p = +0.191$ В). Потенциал окисления депротонированного комплекса $^{f,t}\text{C-12}$ смещён в анодную область по сравнению с потенциалом окисления GlyNi_n в о-ДХБ (-0.234 В), вследствие акцепторного действия фуллеренового заместителя, затрудняющего процесс окисления.

Таким образом, в результате вольтамперометрического исследования было установлено, что в молекуле $^{f,t}\text{C-12}$ имеет место перенос заряда с никель-содержащего фрагмента на фуллереновый остаток; что одноэлектронно восстановленная форма $^{f,t}\text{C-12}$ устойчива, а связь между фуллереновым ядром и аминокислотой в $^{f,t}\text{C-12}$ рвётся только после переноса второго электрона. Этот экспериментальный факт особенно важен в контексте возможного практического использования полученных комплексов.

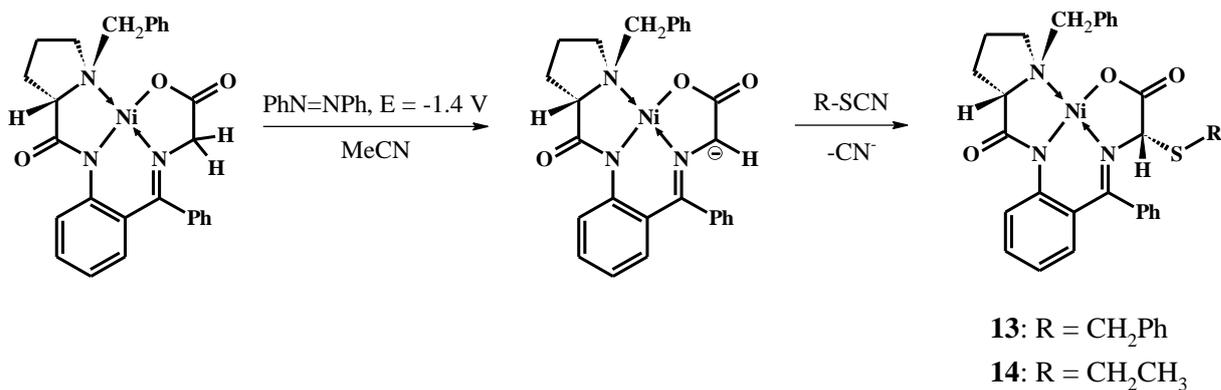
Следует также подчеркнуть, что нам впервые удалось выделить в индивидуальном виде и охарактеризовать широким набором методов $^{f,t}\text{A-}$ и $^{f,t}\text{C-}$ диастереомерные 1,4-аддукты фуллерена, обладающие хиральной π -системой. Все полученные ранее соединения этого типа были выделены только в виде смеси стереоизомеров.

3.3.5 Электрохимическое тиоалкилирование аминокислот

Интересными электрофильными реагентами являются алкилтиоцианаты. Реакция алкилтиоцианатов с нуклеофилами может протекать по трём реакционным центрам: по алкильному углероду, по атому серы и по цианидному атому углерода [150]. В настоящей работе было изучено взаимодействие бензил- и этилтиоцианатов с электрохимически депротонированным комплексом GlyNi в ацетонитриле. В течение 5-10 мин после добавления тиоцианата к раствору электрохимически генерированного карбаниона GlyNi_n окраска раствора менялась с почти чёрной до оранжево-красной. Последующее хроматографическое разделение смеси позволило выделить единственную фракцию продукта **13** (в реакции с BnSCN) и **14** (для EtSCN) (схема 38). В масс-спектре высокого разрешения комплекса **13** наблюдается пики $M+H^+$ (620.1510) и $M+Na^+$ (642.1337), что подтверждает состав этого соединения.

Строение полученных продуктов было установлено при анализе спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Метиновый протон α -аминокислотного остатка в спектре ЯМР ^1H соединения **13** проявляется в виде синглета при 4.31 м.д. (4.37 м.д. для соединения **14**). Отсутствие

Схема 38:



расщепления говорит об отсутствии протонов на расстоянии трёх связей и ближе, а сдвиг в слабое поле по сравнению с метиновым протоном комплекса (S)-AlaNi (3.85 м.д.) говорит о наличии электроотрицательного заместителя у α-атома углерода. Кроме того, в спектре соединения **13** присутствуют сигналы двух спиновых систем типа АВ, относящихся к метиленовым группам двух бензильных фрагментов.

В спектре ЯМР ¹H соединения **14** присутствует триплет 0.97 м.д. с интегральной интенсивностью, соответствующей трём протонам. Он обусловлен присутствием этильной группы. В спектре НМВС этот сигнал имеет корреляционный пик с сигналом ядра ¹³C соседней метиленовой группы (26.56 м.д.). Положение сигналов диастереотопных протонов этой CH₂-группы было определено из спектра HSQC: этим протонам соответствует неразрешённый мультиплет при 2.69 – 2.86 м.д. В спектре НМВС наблюдается корреляция между сигналом ядра углерода метиленовой группы этила (26.56 м.д.) и α-протоном аминокислотного остатка, что подтверждает наличие этилсульфанильной группы при α-атоме углерода.

Наряду с сигналами основного изомера в спектрах ЯМР соединений **13** и **14** наблюдаются сигналы примесных комплексов. Положение и форма сигналов примесных соединений близки к сигналам основных продуктов, из чего можно заключить, что примесь в обоих случаях представляет собой второй диастереомер из двух, образование которых можно было бы ожидать в реакции. Соотношение интенсивностей сигналов основного и побочного продуктов составляет 11 : 1 реакции с бензилтиоцианатом, и 10 : 1 для этилтиоцианата. Дополнительная хроматографическая очистка (более мелкое фракционирование) позволила выделить диастереомерно чистые продукты **13** и **14**.

Строение и конфигурация стереоцентров соединения **14** были определены методом рентгеноструктурного анализа (рис. 61). Оказалось, что α-атом углерода аминокислотного фрагмента имеет в этом комплексе (S)-конфигурацию. Преимущественное образование (S)-диастереомера в данном случае обусловлено кинетическими факторами, поскольку в

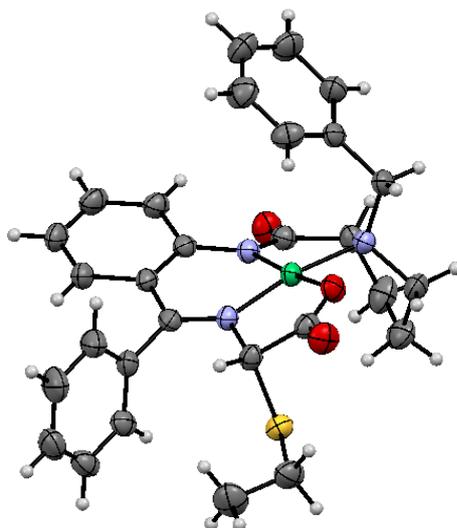


Рис. 61. Данные РСА соединения **14**. Термические эллипсоиды показаны на уровне 30%-ной вероятности.

реакционной смеси отсутствует избыток основания, который был бы способен катализировать реакцию эимеризации. Можно предположить, что переходное состояние реакции образования (R)-диастереомера дестабилизировано отталкиванием объёмного серусодержащего фрагмента и бензильной группы остатка (S)-бензилпролина.

Введённая в молекулу комплекса **GlyNi** алкилсульфанильная группа является потенциально редокс-активной. С целью установления возможности её электрохимической активации в составе комплекса **14** были изучены электрохимические свойства этого соединения.

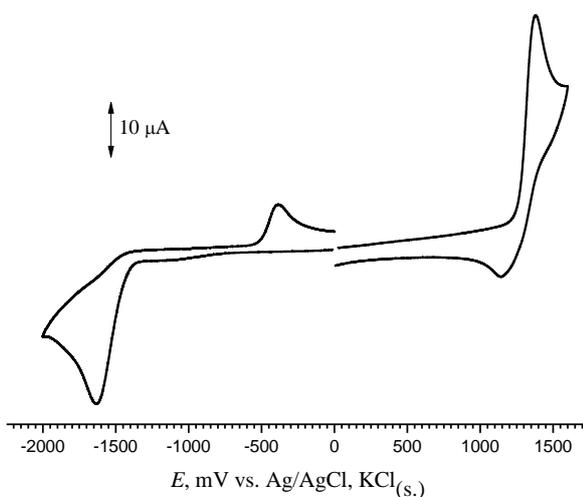
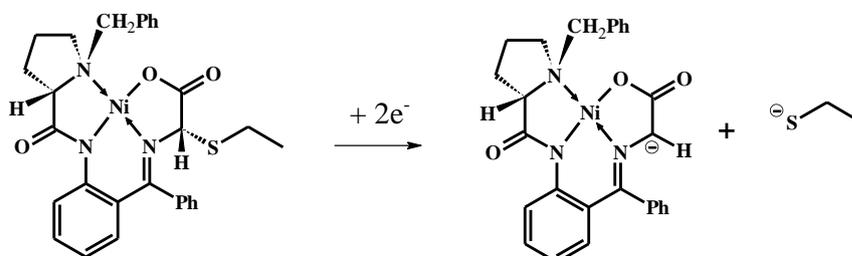


Рис. 62. ЦВА соединения **14** (MeCN, 0.05 М Bu₄NBF₄, Pt, 100 мВ/с)

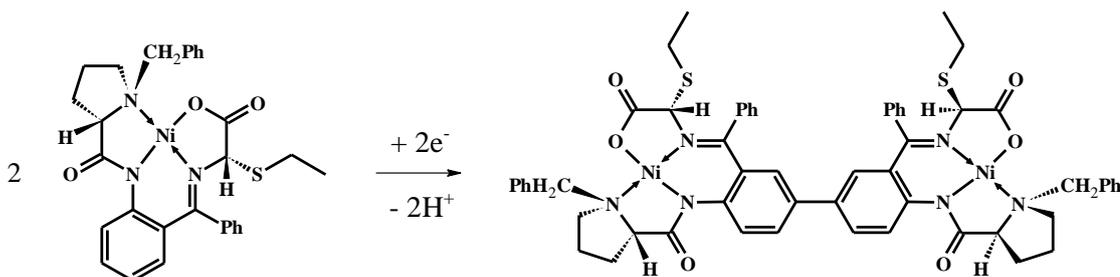
На вольтамперограмме комплекса **14** (рис. 62) в катодной области наблюдается необратимый пик восстановления при потенциале -1.63 В, а при обратном сканировании потенциалов возникает пик окисления -0.38 В. При этом же потенциале наблюдался пик окисления карбаниона **GlyNi_H** (см. раздел 3.3), что указывает на расщепление связи C-S после переноса электрона (схема 39).

Схема 39:



В анодной области потенциалов наблюдается необратимый пик окисления при потенциале 1.38 В. Это значение очень близко к потенциалам окисления комплексов **GlyNi** и **(S)-AlaNi**, что может свидетельствовать о сходственной локализации ВЗМО в комплексе **GlyNi** и **14**. При циклировании в диапазоне потенциалов от 0.7 В до 1.7 В уже на втором цикле появляется новая обратимая редокс-пара (1.19 В / 1.15 В), в то время как пик окисления при 1.38 В уменьшается от цикла к циклу. В разделе 3.2 было показано, что окисление **GlyNi** сопровождается образованием димера **1**, который способен обратимо окисляться ($E_{1/2} = 1.18$ В). Таким образом, появляющийся при циклировании на вольтамперограмме комплекса **14** обратимый редокс-переход может соответствовать димерному продукту со связью между орто-фениленовыми фрагментами (схема 40).

Схема 40:



15

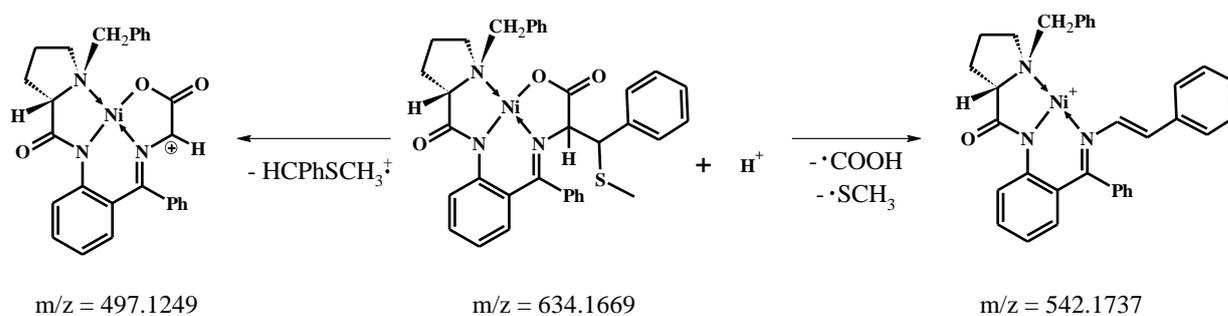
Этот вывод был доказан препаративным потенциостатическим окислением комплекса **14**. В спектре ЯМР ^1H продукта окисления **15** в слабом поле наблюдается характеристическая трёхспиновая система AMX (д, 7.99 м.д., $^3\text{J} = 9.0$ Гц; дд, 6.87 м.д., $^3\text{J} = 9.0$ Гц, $^4\text{J} = 2.4$ Гц; д, 6.39 м.д., $^4\text{J} = 2.4$ Гц), свидетельствующая об образовании связи

между двумя орто-фениленовыми фрагментами. В сильном поле мультиплетность и положение сигналов близки наблюдающимся в спектре комплекса **14**.

Таким образом, окисление комплекса **14** не затрагивает алкилсульфанильный фрагмент и протекает, в целом, аналогично окислению комплекса **GlyNi**.

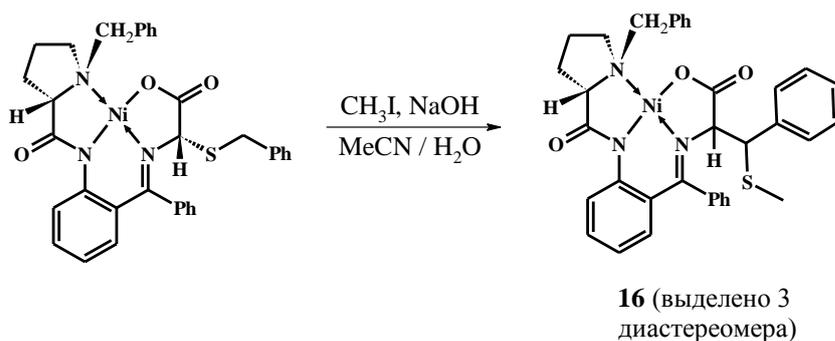
Была проведена попытка химической функционализации серусодержащего фрагмента. Для этого комплекс **13** обрабатывали йодистым метилом в водно-ацетонитрильном растворе гидроксида натрия. В результате образовалось три новых комплекса в соотношении $\sim 2:1:3$. В масс-спектре ESI-HRMS любого из трёх полученных комплексов наблюдается сигнал иона с $m/z = 634.166(3)$ с характерным изотопным распределением. Он отвечает иону $M+H^+$ состава $C_{35}H_{34}N_3NiO_3S$. Фрагментация этого иона приводит к образованию двух осколочных ионов: один в результате потери фрагментов $COOH$ и SCH_3 , а другой в результате отщепления группы $CPhSCH_3$ (схема 41).

Схема 41:



Строение комплексов было подтверждено спектроскопией ЯМР. В спектре ЯМР 1H этих соединений наблюдается характерный набор сигналов. В сильном поле наблюдается синглет с интегральной интенсивностью, соответствующей трём протонам. В районе 3.7 – 4.5 м.д. наблюдаются сигналы двухспиновой системы АВ с константой $^4J = 3.8 - 4.0$ Гц. Эту систему образуют протоны двух соседних СН-групп аминокислотного фрагмента. Это означает, что во всех трёх комплексах присутствует фрагмент $-CH(Ph)SCH_3$, т.е. они являются стереоизомерными (схема 42).

Схема 42:



Отнесение всех сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C было выполнено для основного изомера комплекса **16** при помощи двумерных спектров HSQC, HMBC и COSY. Остановимся подробнее только на доказательстве строения боковой цепи аминокислотного фрагмента комплекса. Сигнал метильных протонов (H-35) группы SCH_3 наблюдается в спектре ЯМР ^1H при 1.58 м.д., а сигнал ядра углерода C-35 в спектре ЯМР ^{13}C , согласно спектру HSQC, – при 15.85 м.д.. В спектре HMBC имеется корреляция между сигналами C-35 и дублетом при 3.81 м.д. ($^3J = 3.76$ м.д.), отвечающему протону H-28 СН-группы. Сигнал атома углерода этой группы, согласно спектру HSQC, имеет химический сдвиг 54.97 м.д. и имеет в спектре HMBC корреляции с дублетом при 4.46 м.д. ($^3J = 3.76$ м.д.), соответствующим протону H-2, а также с сигналами протонов метильной группы H-35 и орто-протонов H-30,34 фенильного заместителя (δ 7.41 – 7.45 м.д.). Таким образом, полученное соединение **16** действительно является комплексом замещённого цистеина.

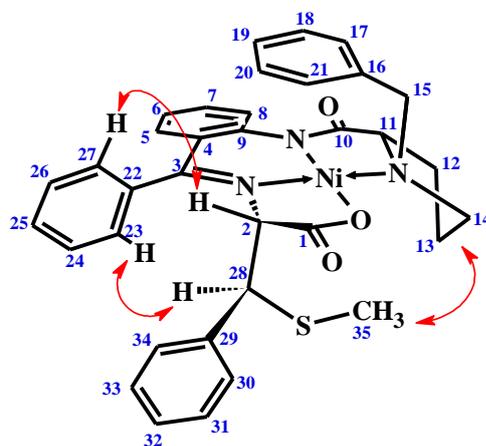
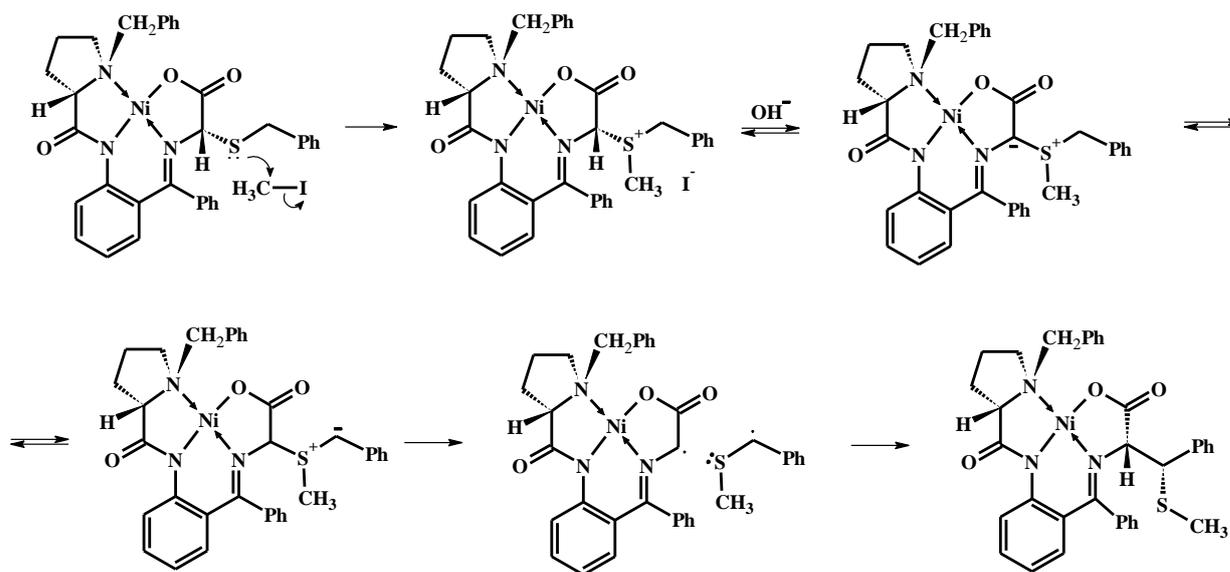


Рис. 63. Пространственное строение, нумерация атомов и некоторые корреляции в спектре NOESY основного изомера комплекса **16**.

Конфигурация стереоцентров аминокислотного фрагмента основного диастереомера комплекса **16** была установлена методом двумерной ЯМР-спектроскопии NOESY (рис. 63). В спектре наблюдаются корреляционные пики между сигналами протонов H-35 метильной группы и протонами метиленовых групп пролинового фрагмента (H-12, H-13 и H-14). Это означает, что заместитель CHPhSCH_3 при α -атоме углерода расположен с той же стороны плоскости координации никеля, что и три метиленовые группы остатка пролина. Соответственно, α -атом углерода (C-2) имеет (S)-конфигурацию. Кроме того, наблюдаются корреляционные пики протона H-28 и орто-протоном H-23 фенильной группы, что указывает на (S)-конфигурацию асимметрического атома углерода C-28. Таким образом, по данным ЯМР-спектроскопии, основной диастереомер комплекса **16** имеет (S,S)-конфигурацию двух стереоцентров аминокислотного фрагмента.

Механизм происходящей перегруппировки можно представить следующим образом (схема 43).

Схема 43:

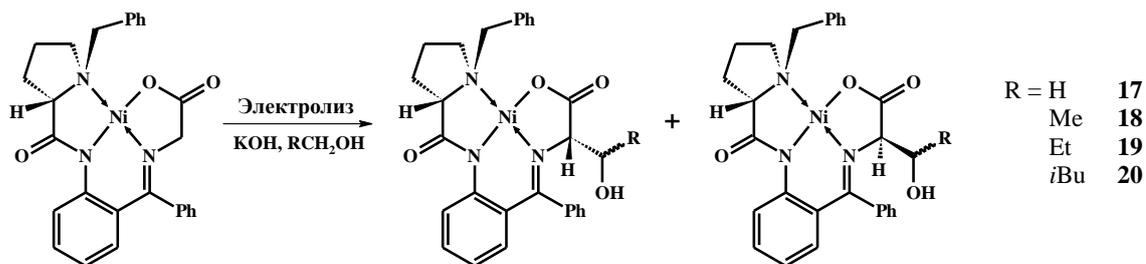


После алкилирования и депротонирования исходного комплекса с алкилсульфенильным заместителем протекает анионная [1,2]-сигматропная перегруппировка. Согласованный термически активируемый механизм для такого процесса запрещён, поэтому, скорее всего, реакция идёт через гомолиз одной из связей C-S и рекомбинацию образующихся радикалов в клетке растворителя. Свободнорадикальный механизм является причиной невысокой стереоселективности обнаруженного превращения.

3.4 Электрохимическое α -гидроксиалкилирование глицина

Кроме электрогенерированных оснований, в электрохимически активируемых реакциях могут участвовать и другие электрогенерируемые интермедиаты: радикальные частицы, сильные нуклеофилы и электрофилы и пр. В настоящей диссертационной работе разработан метод окислительного электрохимического сочетания комплекса **GlyNi** с первичными спиртами, основанный на электрохимической генерации активных реагентов из спиртов. Оказалось, что если проводить электролиз раствора **GlyNi** в метаноле в присутствии гидроксида калия в качестве фонового электролита, происходит присоединение гидроксиметильной группы к α -положению остатка глицина. Замена метанола на другие первичные спирты (этанол, *n*-пропанол, 3-метилбутанол) показала общность предложенного подхода (схема 44):

Схема 44:



Электролиз проводится в ячейке с неразделённым электродным пространством в гальваностатическом режиме, т.е. достаточно прост в экспериментальном исполнении. Суммарный выход диастереомерных продуктов для первых трёх членов гомологического ряда спиртов составляет 95 – 97%.

Структура ранее описанных продуктов реакции (для сериновых и треониновых комплексов) была установлена путём сравнения их спектров ЯМР ^1H с литературными данными [146]. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C было выполнено на основе анализа двумерных корреляционных спектров COSY и HMQC.

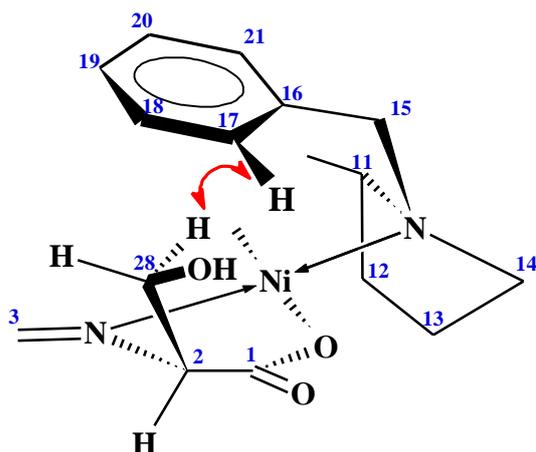


Рис. 64. Связь корреляции в NOESY-спектре и стереохимической конфигурации комплекса (R)-17

Абсолютная конфигурация аминокислотного фрагмента двух полученных диастереомерных комплексов была доказана путём сравнения их спектров NOESY. В спектре диастереомера, содержащего остаток (R)-серина, наблюдается корреляционный пик между сигналами одного протона метиленовой группы серинового фрагмента и сигналом ароматического *орто*-протона бензильной группы (рис. 64). В спектре NOESY комплекса (S)-серина корреляции между протонами серинового фрагмента и бензильной группой выявлено не было. Эти наблюдения доказывают, что группа CH_2OH в комплексе (R)-серина расположена с той же стороны относительно плоскости координации никеля, что и бензильная группа пролинового фрагмента, а в комплексе (S)-серина – с противоположной стороны, что в свою очередь говорит о правильности выводов относительно абсолютной конфигурации аминокислотного фрагмента.

В реакции с этанолом образуются комплексы, содержащие остаток треонина и имеющие два новых стереоцентра. Теоретически возможно образование четырёх диастереомерных продуктов. Однако в реакционной смеси было обнаружено и выделено только два изомерных комплекса, которые оказались (2R, 28S), и (2S, 28R)-

диастереомерами (на основании сравнения их спектров ЯМР ^1H с литературными данными [146]).

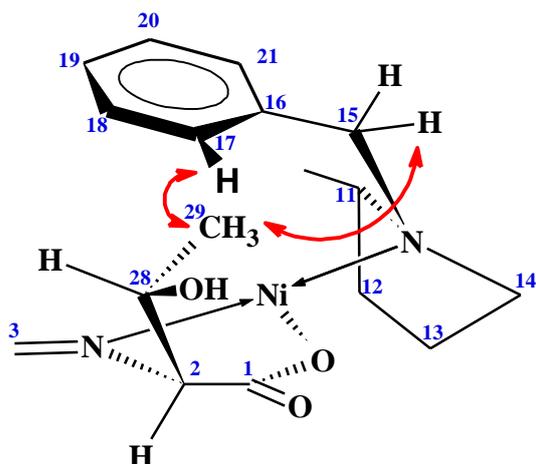


Рис. 65. Связь корреляции в NOESY-спектре и стереохимической конфигурации комплекса (R)-**18**

Пространственное строение комплекса (2R, 28S)-**18** доказано методом двумерной спектроскопии ЯМР с эффектом Оверхаузера (NOESY). В спектре присутствуют корреляционные пики между сигналами метильной группы и *орто*-протонами бензильной группы, а также между сигналами метильной группы и метиленового протона бензильного фрагмента (рис. 65). Из этого

следует, что гидрокси-этильный заместитель при α -аминокислотном атоме углерода и бензильная группа находятся по одну сторону относительно плоскости координации никеля. Это является следствием (R)-конфигурации α -атома углерода треонина.

Был получен и ранее неописанный комплекс β -этилсерина **19** в результате электролиза комплекса **GlyNi** в пропанольном растворе гидроксида калия. Было выделено два диастереомерных (по данным спектроскопии ЯМР) продукта, соотношение которых зависело от времени выдерживания послереакционной смеси после окончания электролиза (см. табл. 6). Продукты были разделены хроматографически и их строение доказано методом спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и двумерной спектроскопии ЯМР COSY, HSQC и HMBC.

В спектре ЯМР ^1H первой фракции наблюдается триплет (δ 1.06 м.д.), соответствующий трём протонам метильной группы (H-30, рис. 66). Согласно спектру HSQC, сигнал ^{13}C метильной группы (C-30) имеет химический сдвиг 10.90 м.д.. Сигнал протонов метильной группы имеет в спектре COSY корреляцию с сигналами двух диастереотопных протонов соседней метиленовой группы 29 (мультиплеты 1.50-1.62 м.д. и 2.54-2.64 м.д.). То, что указанные сигналы относятся к протонам одной метиленовой группы, подтверждается спектром HSQC: оба сигнала имеют корреляционный пик с одним и тем же сигналом углерода (C-29) при 26.19 м.д.. Протоны метильной и метиленовой группы этилсеринового фрагмента имеют корреляционный пик с сигналом углерода метиновой группы 28. Сигнал протона этой группы, согласно спектру HSQC, представляет собой мультиплет при 3.41-3.50 м.д.. Интегральная интенсивность этого мультиплета отвечает двум протонам. Однако, в спектре HSQC он даёт только один

корреляционный пик, знак которого соответствует нечётному количеству соседних протонов. Это означает, что второй протон, отвечающий этому мультиплету, напрямую не связан с углеродом и относится к гидроксильной группе. Протон Н-28 имеет в спектре COSY корреляционный пик с дублетом при 4.06 м.д., обусловленным α -протоном аминокислотного фрагмента (Н-2).

Стереохимическая конфигурация двух новых асимметрических атомов углерода (С-2 и С-28) может быть определена из спектра NOESY. Протоны метиленовой группы 29 имеют в этом спектре корреляции с ароматическими *орто*-протонами (Н-17,21) и метиленовой группой (Н-15) бензильного фрагмента, что указывает на расположение гидрокси-пропильного заместителя и бензильной группы по одну сторону от плоскости координации никеля. Следовательно, α -атом углерода аминокислотного фрагмента первой фракции комплекса **19** имеет (R)-конфигурацию. В спектре NOESY также наблюдается интенсивный корреляционный пик мультиплета (δ 3.41-3.50 м.д.), представляющего собой наложение сигналов Н-28 и протона гидроксильной группы, с *орто*-протонами Н-23 и Н-27 фенильной группы. Учитывая, что протоны метиленовой группы 29 не дают корреляционных пиков в спектре NOESY с Н-23 и Н-27, но в то же время пространственно сближены с бензильной группой, для каждой из возможных стереоконфигураций атома С-28 можно рассмотреть по одной конформации, соответствующей наблюдаемым корреляциям в спектре NOESY (рис. 66). В случае (R)-конфигурации стереоцентра С-28 (рис. 66 а.) метиновый протон Н-28 оказывается сближен с фенильной группой и именно его взаимодействие с протонами фенильной группы обуславливает наличие в спектре NOESY корреляции между Н-23,27 и мультиплетом при 3.41-3.50 м.д. В случае (S)-конфигурации стереоцентра С-28 данная корреляция обусловлена взаимодействием гидроксильного протона с протонами фенильной группы (рис. 66 б.). Следует также отметить, что протон гидроксильной группы в комплексе **19** значительно дезэкранирован (например, в изопропанолe протон гидроксильной группы имеет химический сдвиг 2.16 м.д., что на 1.3 м.д. меньше, чем в комплексе **19**). Такое смещение не может быть обусловлено расположением гидроксильной группы над плоскостью фенильного кольца (как на рис. 66 б в случае (S)-конфигурации), поскольку тогда наблюдалось бы экранирование данного протона. В то же время, дезэкранирование можно объяснить расположением протона гидроксильной группы вблизи карбонильной группы, в узловой плоскости её π -системы, что достигается для (R)-конфигурации атома С-28 (рис. 66 а). Расположение гидроксильного протона в узловой плоскости π -системы карбонильной группы, вероятно, обусловлено его взаимодействием с неподелённой парой электронов карбонильного кислорода, которая

также лежит в данной плоскости. Наличие такой внутримолекулярной водородной связи весьма выгодно, поскольку при этом замыкается ненапряжённый шестичленный цикл O-C1-C2-C26-O-H, образование которого не требует искажения валентных углов. В конформации а на рис. 66 протон Н-28 оказывается расположен над плоскостью фенильного кольца, что должно приводить к его экранированию. Это действительно наблюдается: химический сдвиг Н-28 смещён на ~0.6 м.д. в сильное поле по сравнению с протоном СН-группы изопропанола. Таким образом, анализ корреляций в спектре NOESY, а также экранирования/дезэкранирования за счёт эффекта магнитной анизотропии соседних групп позволяет надёжно приписать первой фракции комплекса **19** конфигурацию (2R, 28S).

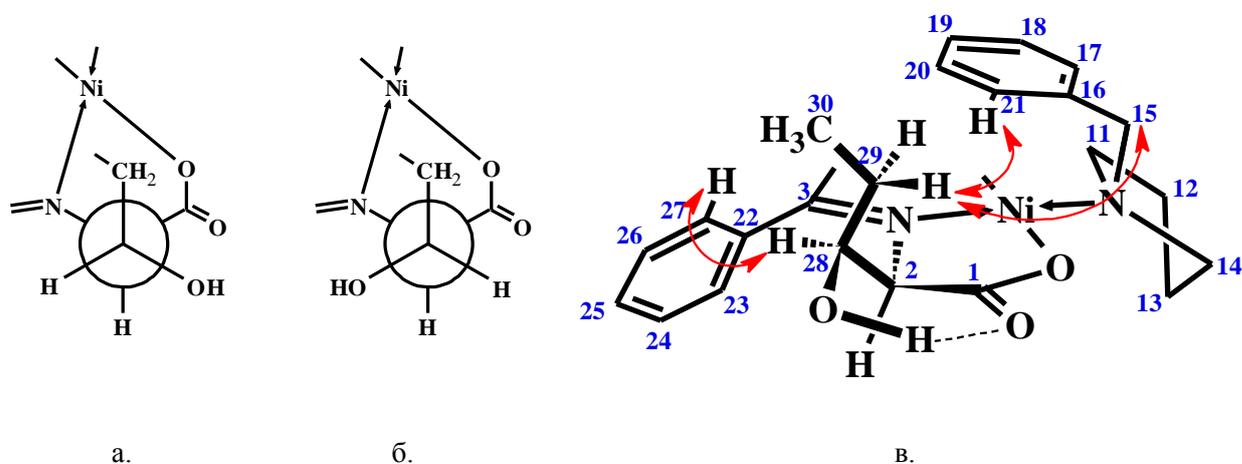


Рис. 66. а. и б. – проекции Ньюмена для конформаций комплексов (2R, 28S)-**19** и (2S, 28R)-**19**, соответственно, отвечающих наблюдаемой корреляции Н-27 – Н-17 в спектре NOESY. в. Некоторые корреляции в спектре NOESY и пространственное строение комплекса (2R, 26S)-**19**

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C второй фракции комплекса **19** также наблюдается группа сигналов, отвечающая гидроксипропильной группе. Протоны метильной группы 30 проявляются в спектре ЯМР ^1H в виде триплета (1.13 м.д., $^3J = 7.2$ Гц). В спектре COSY он даёт два корреляционных пика с мультиплетами при 1.80-1.92 и 3.08-3.19 м.д., которые, согласно спектру HSQC, относятся к протонам одной метиленовой группы 29 (оба сигнала имеют корреляцию с сигналом ^{13}C при 26.60 м.д.). Оба мультиплета имеют корреляционный пик в спектре COSY с мультиплетом (δ 3.35-3.39 м.д.), соответствующим протону метиновой группы 28. То, что мультиплет при 3.35-3.39 м.д. действительно соответствует протону метиновой группы 28, подтверждается положительным знаком корреляционного пика этого мультиплета с сигналом ^{13}C (73.42 м.д.) в спектре HSQC, который говорит о нечётном количестве протонов, связанных с данным атомом углерода. Сигнал протона Н-28 имеет в спектре COSY корреляционный пик с дублетом (δ 4.14 м.д., 4.6 Гц), относящимся к α -протону аминокислотного фрагмента.

Реакция с вторичным спиртом (изопропанолом) прошла с низкой конверсией и большим числом трудно разделяемых продуктов. Это связано, вероятно, с более низкой основностью вторичных спиртов по сравнению с первичными.

Проведение реакции с высшими спиртами, например, с изоамиловым спиртом в качестве растворителя осложняется его слишком низкой полярностью. Для увеличения полярности были предприняты попытки разбавления изоамилового спирта более полярными растворителями. При этом необходимо также обеспечить растворимость гидроксида калия, либо заменить его другими растворимыми основаниями. Из всех органических растворителей гидроксид калия наилучшим образом растворяется в спиртах. Чтобы в реакцию вступал изоамиловый спирт, необходимо, чтобы он окислялся на аноде легче, чем спирт-разбавитель. Метанол, в силу меньшей донорности метильного заместителя по сравнению с изоамильным должен окисляться труднее, чем изоамиловый спирт. Однако, проведение реакции в смеси метанол-изопропанол (1:1) показало, что в данном случае образуется исключительно сериновый комплекс, т.е. продукт взаимодействия с метанолом. Это может быть связано с большей кислотностью метанола по сравнению с изоамиловым спиртом, что, в свою очередь, обуславливает более высокую концентрацию метилат-анионов по сравнению с изоамилат-анионами. Таким образом, на аноде окисляются исключительно метилат-анионы, что и приводит к образованию серинового комплекса.

Учитывая обнаруженное влияние кислотности спирта-разбавителя на хемоселективность реакции, было предложено использовать смесь изопропанола с изоамиловым спиртом для проведения гидроксиалкилирования. Изопропанол обладает меньшей кислотностью, чем изоамиловый спирт, поскольку является вторичным спиртом и, кроме того, как уже говорилось выше, малоактивен в изучаемой реакции. В связи с этим ожидалось преимущественное протекание реакции с первичным изоамиловым спиртом. В результате действительно был выделен продукт присоединения, содержащий остаток 2-изобутилсерина. В масс-спектре высокого разрешения ESI-HRMS полученного продукта наблюдаются ионы M^+ ($m/z = 583.1971$, вычислено 583.1976), $M+H^+$ ($m/z = 584.2045$, вычислено 584.2054) и $M+Na^+$ ($m/z = 606.1866$, вычислено 606.1873) с характерным изотопным распределением, что доказывает состав полученного соединения. Структура полученного соединения была доказана методом спектроскопии ЯМР 1H , отнесение сигналов было выполнено на основании двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР (COSY). В спектре ЯМР 1H наблюдается группа сигналов, соответствующая протонам аминокислотного фрагмента. Сигналы двух метильных групп проявляются в виде двух дублетов (0.92 м.д., $^3J=6.7$ Гц; 1.07 м.д., $^3J=6.6$ Гц), что говорит о

том, что они являются диастереотопными. Наблюдаются также два отдельных сигнала диастереотопных протонов метиленовой группы гидроксильного заместителя (1.74 м.д., ддд, $^3J = 3.6$ Гц, $^2J = 11.3$ Гц, 13.3 Гц, 1H ; 2.37 м.д., ддд, $^3J = 1.9$ Гц, $^2J = 10.2$ Гц, 13.3 Гц, 1H). Значительная разница в химических сдвигах сигналов диастереотопных групп указывает на то, что они располагаются в непосредственной близости от асимметрических центров, а также испытывают влияние хиральной координационной сферы комплекса, передающееся через пространство.

Выход продукта гидроксильирования при проведении реакции в смеси изопропанол-изоамиловый спирт (1:1) составил только 10%. Это связано с образованием значительного числа побочных продуктов, вероятно, вследствие протекания параллельных процессов с участием изопропанола. Была предпринята попытка провести реакцию в апротонном растворителе – ацетонитриле. Поскольку КОН в нем нерастворим, реакцию проводили с участием электрогенерированного основания – изоамилата тетрабутиламмония, полученного путём катодного восстановления изоамилового спирта в ацетонитриле в присутствии борфторида тетрабутиламмония. Последующее добавление к электролизной смеси комплекса **GlyNi** и окисление при потенциале 0 В (vs. Ag/AgCl, KCl_(с.)) не привело к образованию целевого продукта гидроксильирования. Это может быть связано с протеканием доминирующей реакции отщепления H-атома от молекулы ацетонитрила образующимися при анодном окислении изоамилат-радикалами.

На основании анализа спектров ЯМР 1H большого числа комплексов Ni с основаниями Шиффа (S)-BPB и аминокислот с (R)- и (S)-конфигурациями α -атома углерода (как полученных в рамках настоящей работы, так и литературных данных, см. табл. 5), можно обнаружить следующую закономерность. Химический сдвиг сигнала протона H-8 зависит от конфигурации α -атома углерода аминокислотного фрагмента. В комплексах с (R)-конфигурацией химический сдвиг сигнала этого протона лежит в диапазоне 8.45 – 8.60 м.д, в то время как для комплексов с (S)-конфигурацией аминокислотного фрагмента характерен более сильнополюсный интервал химических сдвигов сигнала протона H-8 (8.00 – 8.35 м.д.). Возможно, это связано с различным относительным расположением в пространстве этого протона и карбонильной группы амидного фрагмента, которое определяется двугранным углом θ (рис. 67).

Согласно данным квантово-химических расчётов, двугранный угол θ в комплексе **GlyNi** составляет 15,4°, т.е. протон H-8 и карбонильная группа некопланарны (рис. 67). В комплексах с (S) конфигурацией θ составляет в среднем также около 15° (см. табл. 5)¹, а в

¹ Следует отметить, что данные DFT расчетов хорошо согласуются с данными PCA (например, для комплексов (2S,28R)-7 и (S)-14)

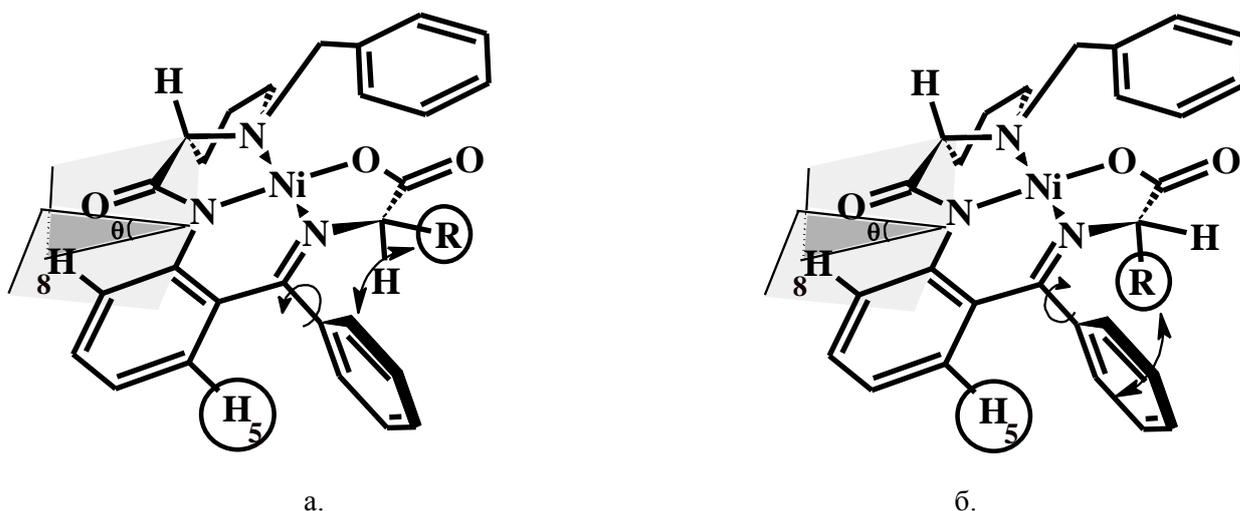


Рис. 67. Влияния конфигурации α -атома углерода на конформацию комплексов Ni(II) с основаниями Шиффа аминокислот и (S)-BPB.

Таблица 5.
Влияние конфигурации α -атома углерода аминокислотного фрагмента на химический сдвиг протона H-8

Комплекс		$\delta(\text{H-8})$, м.д.	θ°
(S)- α -C	(S,S)-3	8.33	18.1
	(S,R)-3	8.23	16.5
	(2S,28R)-7	8.31	17.1
	(2S,28S)-7	8.26	15.1
	(2S, 28S)-16	8.26	
	(S)-14	8.07	13.9
	(S)-17	8.12	14.2
	(2S,28R)-18	8.26	
(R)- α -C	(S,R)-3	8.56	-1.3
	(R)-14	8.49	
	(R)-17	8.49	1.5
	(2R,28S)-18	8.47	-2.5
	(2R,28S)- β -трет-бутилсериновый*	8.53	
	(2R,28S)- β -гексилсериновый*	8.46	

*литературные данные [146]

случае (**R**)-конфигурации он близок к нулю (например, для (**R**)-AlaNi $\theta = -1^\circ$). Это связано с тем, что в случае (**R**)-конфигурации отталкивание заместителя R и фенильной группы приводит к повороту последней; тем самым она смещает фениленовый фрагмент по направлению от бензильной группы (за счёт отталкивания фенила и протона (H-5)). Таким образом, протон H-8 оказывается в узловой плоскости π -орбиталей карбонильной группы,

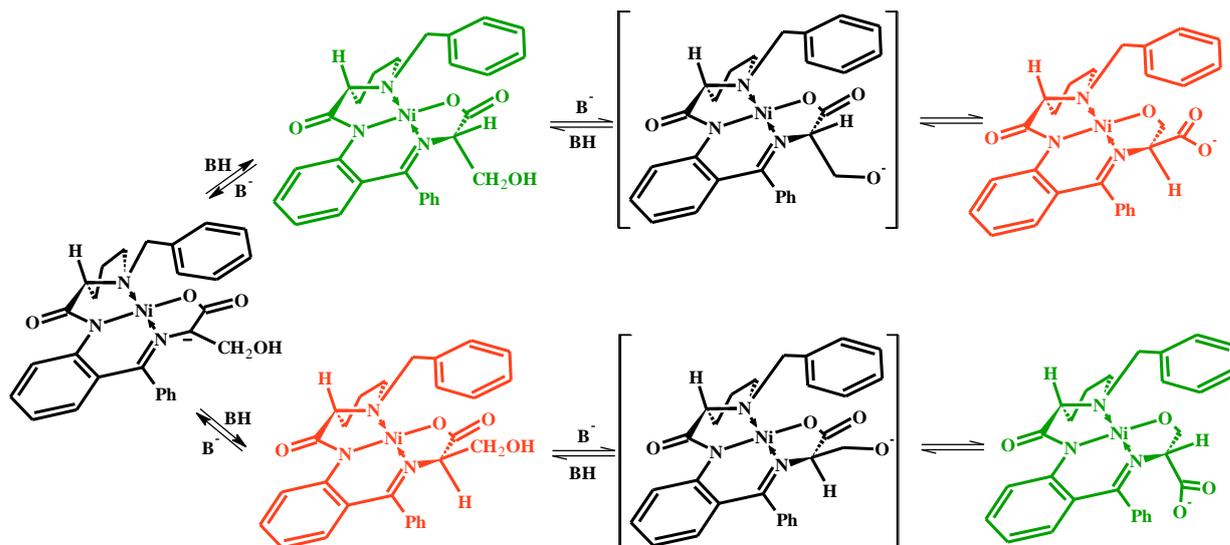
где дезэкранирование ядер за счёт магнитной анизотропии карбонильной группы максимально и приводит к слабopольным значениям химсдвига Н-8. На основании обнаруженной корреляции можно заключить, что основные фракции (табл. 6) комплексов β-этилсерина и β-изобутилсерина имеют (R)-конфигурацию α-атома углерода аминокислотного фрагмента, а минорным следует приписать (S)-конфигурацию.

На основании обнаруженной корреляции между конфигурацией α-атома углерода аминокислотного фрагмента и химическим сдвигом сигнала протона Н-8 можно установить конфигурацию ранее неописанных комплексов β-этилсерина и β-изобутилсерина, полученных при взаимодействии GlyNi с *n*-пропиловым и изоамиловым спиртом. Химический сдвиг протона Н-8 второй фракции комплекса **19** составляет 8.23 м.д., что значительно меньше химического сдвига этого протона в спектре первой фракции (8.49 м.д.), для которой установлена (R)-конфигурация α-стереоцентра. Таким образом, атому С-2 второй фракции этого комплекса следует приписать (S)-конфигурацию. В комплексе β-изобутилсерина **20** химический сдвиг протона Н-8 также имеет очень слабopольное значение (8.44 м.д.), что говорит о (R)-конфигурации его α-стереоцентра.

Обсудим теперь соотношения диастереомеров гидроксиаминокислот, образующихся в данной реакции. Известно [121], что при получении данных соединений путём конденсации депротонированного комплекса GlyNi с формальдегидом, соотношение диастереомеров очень сильно зависит от основности среды. Более того, имеет место катализируемая основаниями реакция эпимеризации, положение равновесия в которой определяется концентрацией и силой присутствующего в смеси основания. В сильноосновной среде (MeONa/MeOH) преобладает комплекс, содержащий остаток (R)-аминокислоты, а в присутствии таких достаточно слабых оснований как триэтиламин (либо при малой концентрации MeONa) равновесие смещается в сторону комплекса, содержащего (S)-аминокислоту. Объяснение этому факту может быть дано в рамках схемы 45 [146].

В слабоосновной среде гидроксильная группа аминокислотного фрагмента не ионизирована и в растворе устанавливается равновесие реакции эпимеризации. Оно смещено в сторону более стабильного диастереомера с S-конфигурацией α-атома углерода аминокислотного фрагмента. При депротонировании гидроксильной группы происходит внутримолекулярный лигандный обмен, в результате которого карбоксильная группа вытесняется из координационной сферы никеля. В диастереомере депротонированного комплекса с (S)-конфигурацией α-атома углерода свободная карбоксильная группа пространственно сближена с объёмным бензильным заместителем.

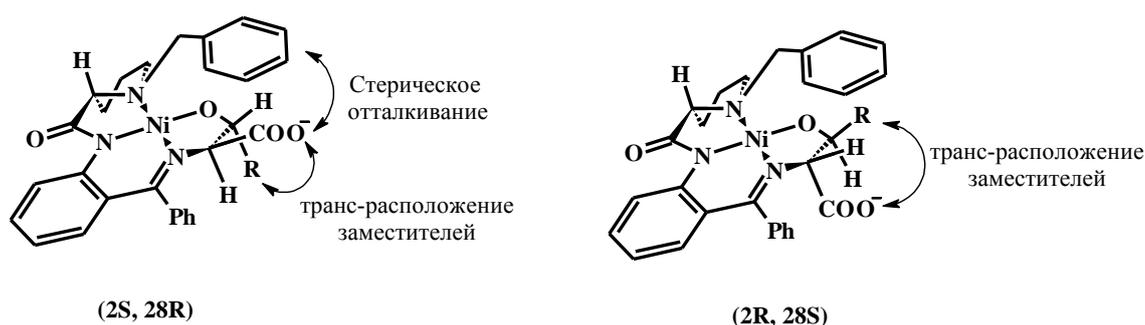
Схема 45:



В другом диастереомере (содержащем остаток (R)- α -аминокислоты) такого невыгодного взаимодействия нет, что и делает его термодинамически более стабильным.

При наличии двух стереоцентров в аминокислотном фрагменте, в сильноосновной среде термодинамически благоприятно образование только *син*-диастереомеров. Это связано с тем, что в депротонированном комплексе за счёт хелатной координации атома никеля аминокислотный фрагмент жёстко зафиксирован в заслонённой конформации. В *син*-диастереомерах объёмный углеводородный заместитель и карбоксилатная группа расположены в *транс*-положении относительно плоскости хелатного металлацикла, что уменьшает их стерическое отталкивание (схема 46).

Схема 46:



Таким образом, в сильноосновной среде устанавливается равновесие между депротонированными формами комплекса, из которых наиболее стабилен диастереомер с (R)-конфигурацией α -атома углерода, а в слабоосновной среде – между гидроксилсодержащими формами с преобладанием соответствующего (S)-диастереомера. На соотношение диастереомерных комплексов должен влиять также кинетический фактор

– продолжительность выдерживания реакционной смеси после электролиза, поскольку требуется некоторое время, прежде чем описанные выше равновесия установятся.

При проведении электролиза в метаноле без дополнительного выдерживания реакционной смеси (нейтрализация уксусной кислотой сразу же после окончания электролиза) диастереомерные комплексы, содержащие фрагменты (R)- и (S)-серина, были выделены примерно в одинаковом количестве (1:1.1). В случае треониновых комплексов были получены (2R, 2S) и (2S, 2R)-диастереомеры в соотношении 1.9:1.

Таблица 6.

Влияние природы субстрата и условий проведения реакции на выход продуктов и стереоселективность гидроксилькирования

Спирт	с(КОН), М	Время выдерживания реакционной смеси после окончания электролиза, ч	Соотношение диастереомеров (2R, 2S) / (2S, 2R)	Суммарный выход диастереомерных продуктов, %
CH ₃ OH	0.1	0	0 : 100	52*
CH ₃ OH	0.5	0	48 : 52	97
CH ₃ OH	0.5	2	91 : 9	97
CH ₃ CH ₂ OH	0.5	0	66 : 34	95
CH ₃ CH ₂ OH	0.5	2	95 : 5	95
<i>n</i> -PrOH	0.5	0	37 : 63	95
<i>n</i> -PrOH	0.5	2	83 : 17	95
<i>i</i> PrOH+ <i>i</i> AmOH (1:1)	0.5	2	75:25	10

* из реакционной смеси выделено 45% исходного **GlyNi**

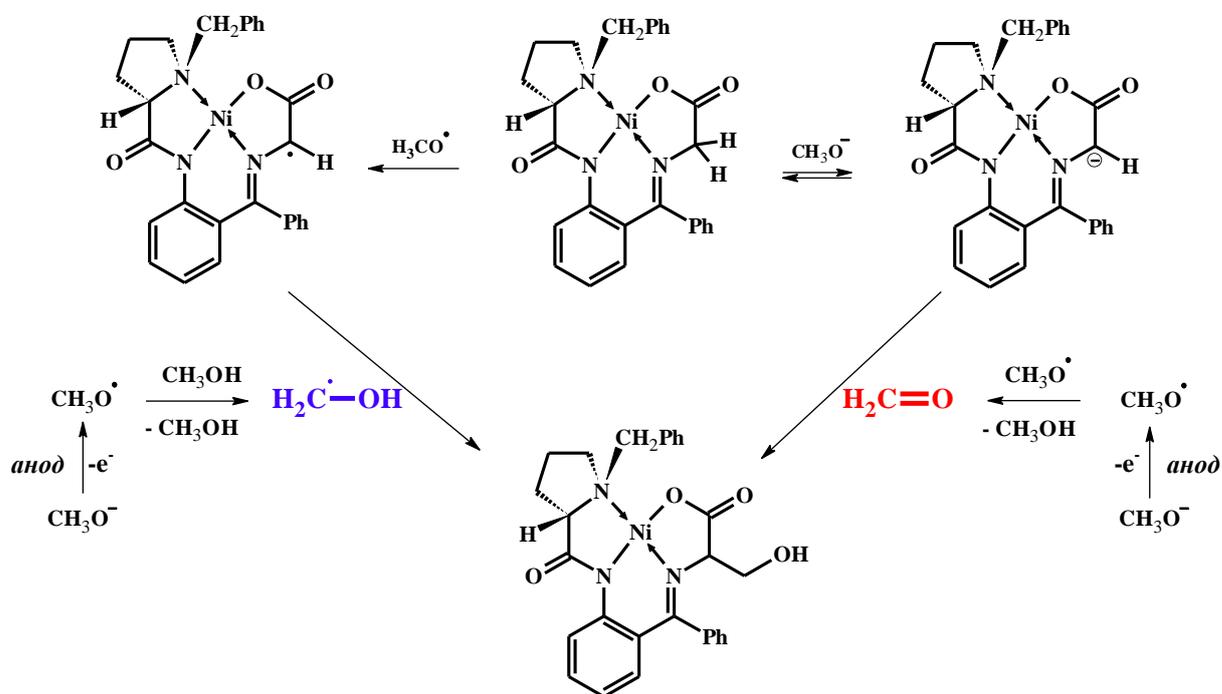
При увеличении времени выдерживания смеси после окончания электролиза до двух часов удалось добиться значительного увеличения стереоселективности (табл. 6). Преобладание диастереомера с R-конфигурацией α-углеродного атома аминокислотного фрагмента указывает на то, основности среды (0.5 М КОН) и двух часов выдерживания послереакционной смеси достаточно для практически полного смещения равновесия в сторону депротонированного (2R, 2S)-комплекса с координированным алкоксидным лигандом и свободной карбоксилатной группой.

Известно [121], что в слабоосновных условиях (Et₃N/Et₃N·HCl) реакция конденсации комплекса **GlyNi** с формальдегидом даёт преимущественно (S,S)-диастереомер серинового комплекса (de = 83%). В данном случае соотношение диастереомеров в послереакционной смеси определяется только равновесием между комплексами со свободной OH-группой аминокислотного остатка. В связи с этим было решено провести электролиз комплекса **GlyNi** в менее основных условиях (0.1 М КОН). В результате

хроматографического разделения полученной смеси был выделен единственный продукт – комплекс (S)-серина. Выход продукта составил 97% (в пересчете на прореагировавший **GlyNi**), степень конверсии составляла 55%). Таким образом, проведение рассмотренной реакции в слабощелочной среде позволяет стереоселективно получать комплексы (S)-β-гидрокси-α-аминокислот.

Последовательность стадий электрохимического гидроксирования можно представить схемой 47 (дана на примере метанола). По-видимому, образование комплекса, содержащего остаток β-гидрокси-α-аминокислоты, происходит при взаимодействии комплекса **GlyNi**, депротонированного под действием OH^- , с генерируемым *in situ* альдегидом.

Схема 47:

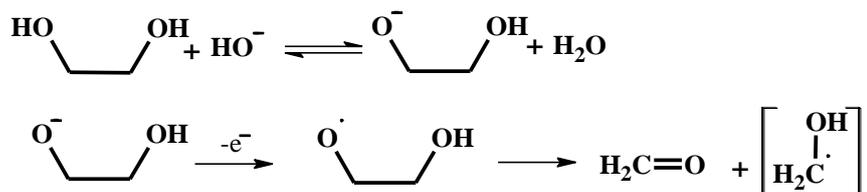


Косвенным доказательством образования альдегида может служить следующий экспериментальный факт. Попытка проведения электролиза комплекса **Gly-Ni** в системе $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH} / 0.5 \text{ M KOH}$ не привела к образованию каких-либо продуктов. Причиной этого может быть дезактивация генерируемого *in situ* трифторацетальдегида при взаимодействии его с гидроксид-ионом вследствие образования устойчивого гидрата.

Подтверждение предлагаемого механизма с участием радикальных частиц, образующихся при анодном окислении спиртов, было получено при анализе продуктов реакции с этиленгликолем. Оказалось, что в ходе реакции происходит расщепление C-C связи в молекуле этиленгликоля и единственным продуктом реакции является комплекс серина. По-видимому, в данном случае при анодном окислении молекула этиленгликоля

претерпевает деструкцию с разрывом С-С связи. Возможная схема реакции представлена ниже:

Схема 48:



Образующийся формальдегид взаимодействует с депротонированным комплексом **Gly-Ni**, присутствующем в растворе.

Таким образом, разработанный в настоящей работе подход позволяет из доступного и дешёвого сырья (спиртов), служащего одновременно реагентом и растворителем, получать различные диастереомеры оптически чистых производных β-гидрокси-α-аминокислот в зависимости от условий проведения процесса. Простота используемого оборудования и доступность реагентов делают метод перспективным для использования в промышленности.

3.5 Влияние абсолютной конфигурации аминокислотных стереоцентров на электрохимические свойства гомологического ряда хиральных биядерных комплексов Ni(II) комплексов (Электрохимический способ распознавания (S,R)- и (S,S)- диастереомерных биядерных комплексов Ni(II))

Применение электрохимических методов для определения стереохимической конфигурации молекул и распознавания оптических изомеров до сих пор весьма ограничено. Обычно для этих целей используются электроды, покрытые хиральными плёнками. Такие хирально-модифицированные поверхности могут быть получены, например, при помощи электроосаждения платины в присутствии жидкокристаллической фазы и хиральных молекул-темплат [151] или при электроосаждении меди в ячейке, вращающейся в сильном магнитном поле [152]. Применение полученных таким образом поверхностей металлов в качестве электродов позволяет дифференцировать редокс-отклики для энантиомерных соединений. Однако, как правило, удаётся добиться лишь различия в токе редокс-отклика разных энантиомеров, а потенциал окисления или восстановления остаётся одинаковым для обоих энантиомеров [151;152]. Недавно был разработан метод модификации электрода путем электрополимеризации битиофеновых прекурсоров, обладающих внутренней хиральностью за счет фиксированного расположения объемных гетероароматических фрагментов. Показано[153-155], что на

модифицированных такими проводящими пленками электродах перенос электрона осуществляется через хиральные атропоизомерные бигетероароматические фрагменты, благодаря чему формальные потенциалы энантиомеров существенно различаются (~100 мВ).

Различия в электрохимическом поведении диастереомерных соединений на немодифицированных электродах наблюдаются крайне редко. Описанные в литературе примеры касаются металлокомплексов, в которых окисленная или восстановленная форма одного из диастереомеров испытывает стерические напряжения, приводящие к изменению геометрии координационного полиэдра [156-158].

Использование электрохимической активации позволило получить ранее недоступные гомологические ряды (*S,R*-) и (*S,S*-) биядерных комплексов Ni(II) (LNi–Gly–(CH₂)_n–Gly–NiL; n = 0,1,2). Это дало возможность провести фундаментальное исследование влияния стереоконфигурации аминокислотных центров на электрохимические свойства комплексов и установить причины, его обуславливающие. Оказалось, что различия в значениях редокс-потенциалов для каждой пары диастереомеров достаточно существенны не только для тесных димеров (n=0), но даже при наличии двух метиленовых групп между α-аминокислотными центрами (n=2), что делает электрохимический метод гораздо более чувствительным, чем, к примеру UV -Vis спектроскопия (см. ниже). На вольтамперограммах биядерных комплексов **3**, **4** и **5** (рис. 68) наблюдается удвоенное число пиков окисления и восстановления (по сравнению с **GlyNi**), что свидетельствует о наличии электронного взаимодействия между мономерными фрагментами.

Таблица 7.

Потенциалы пиков (E_{pc}/E_{pa} , В) и формальные потенциалы редокс-переходов ($E_{1/2}$, В) комплексов **3** (n = 2), **4** (n = 0) и **5** (n = 1) (Pt, CH₃CN, 0.05 М Bu₄NBF₄, 100 мВ/с)

n конф.	Восстановление				Окисление				
	E_{pc1}/E_{pa1}	E_{pc2}/E_{pa2}	$E_{1/2}^{red\ 1}$	$E_{1/2}^{red\ 2}$	E_{pa1}/E_{pc1}	E_{pa2}/E_{pc2}	$E_{1/2}^{ox\ 1}$	$E_{1/2}^{ox\ 2}$	
0	SS	-1.53/ -	-1.71/ -	-	-	1.29/1.20*	1.47 / 1.33*	1.25	1.39
	SR	-1.43/ -	-1.55/-1.42	-	-1.49	1.21/1.07	1.59/ -	1.13	-
1	SS	-1.61/-1.49	-1.77/-1.65	-1.55	-1.72	1.27/1.19	1.46/ -	1.23	-
	SR	-1.56/-1.46	-1.69/-1.58	-1.50	-1.64	1.11/1.04	1.48/ -	1.07	-
2	SS	-1.57/-1.47**	-1.72/-1.58**	-1.51	-1.64	1.36/ -	-	-	-
	SR	-1.52/-1.44	-1.68/-1.56	-1.49	-1.61	1.42/ -	-	-	-

* потенциал пика при $v = 0.8 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$

** потенциал пика при $v = 0.025 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$

Восстановление соединений с одной и двумя мостиковыми метиленовыми группами является квазиобратимым: разность потенциалов пиков восстановления и реокисления не превышает 125 мВ (при скорости развёртки потенциала $\nu=100$ мВ/с), зависимость $\lg I_p$ от $\lg \nu$ отклоняется от линейной при больших ν , зависимость отношения $I_p / \nu^{1/2}$ от $\nu^{1/2}$ монотонно убывает с ростом скорости развёртки. Вычисление стандартной гетерогенной константы скорости переноса электрона k_0 по методу, описанному в [159], для первого процесса восстановления комплекса (S,S)-**3** даёт значение $2 \cdot 10^{-3}$ см/с, что типично для квазиобратимых процессов при скоростях развёртки около 100 мВ/с [160]. Константа скорости k_0 для переноса второго электрона, определенная по разности пиков восстановления и реокисления в соответствии с уравнением [161]

$$\lg \left(k_s \sqrt{\frac{RT}{nF\nu D}} \right) = 0.294 \cdot \left(\frac{nF}{RT} \Delta E_p - 2.218 \right)^{-1} - 0.0803 - 0.108 \cdot \left(\frac{nF}{RT} \Delta E_p - 2.218 \right)$$

ещё меньше и составляет $2 \cdot 10^{-3}$ см/с. Медленная кинетика переноса электрона приводит к наложению двух последовательных пиков реокисления при высоких скоростях развёртки потенциала. В отличие от комплекса (S,S)-**3**, для его диастереомера (S,R)-**3** стандартные константы скоростей переноса электрона для первого и второго процессов восстановления близки. В отличие от комплексов с одной и двумя мостиковыми метиленовыми группами ((S,S)- и (S,R)- **3** и **5**), восстановление димеров **4**, в которых мономерные фрагменты связаны напрямую, протекает необратимо: перенос электрона сопровождается химической трансформацией молекулы.

Первый процесс окисления для обоих диастереомеров комплексов **4** и **5** обратим только при скоростях развёртки потенциала > 800 мВ/с, что указывает на наличие медленной химической стадии после одноэлектронного окисления комплекса. Окисление димеров **3** с двумя мостиковыми метиленовыми группами полностью необратимо. При циклировании потенциала в области $+0.90 - +1.60$ В на вольтамперограмме комплексов **3** (рис. 69) возникает адсорбционный пик окисления при $+1.25$ В, который, по-видимому, обусловлен электроолигомеризацией катион-радикалов за счёт сдваивания по бензофеноновому фрагменту. Такой процесс должен идти наиболее легко именно для комплексов с двумя метиленовыми группами, поскольку вклад в ОЗМО катион-радикала *p*-орбитали атома углерода бензофенонового фрагмента в *para*-положении к амидатной группе в них значительно больше, чем для комплексов с $n = 0$ и 1 (см. ниже обсуждение электронного строения димеров).

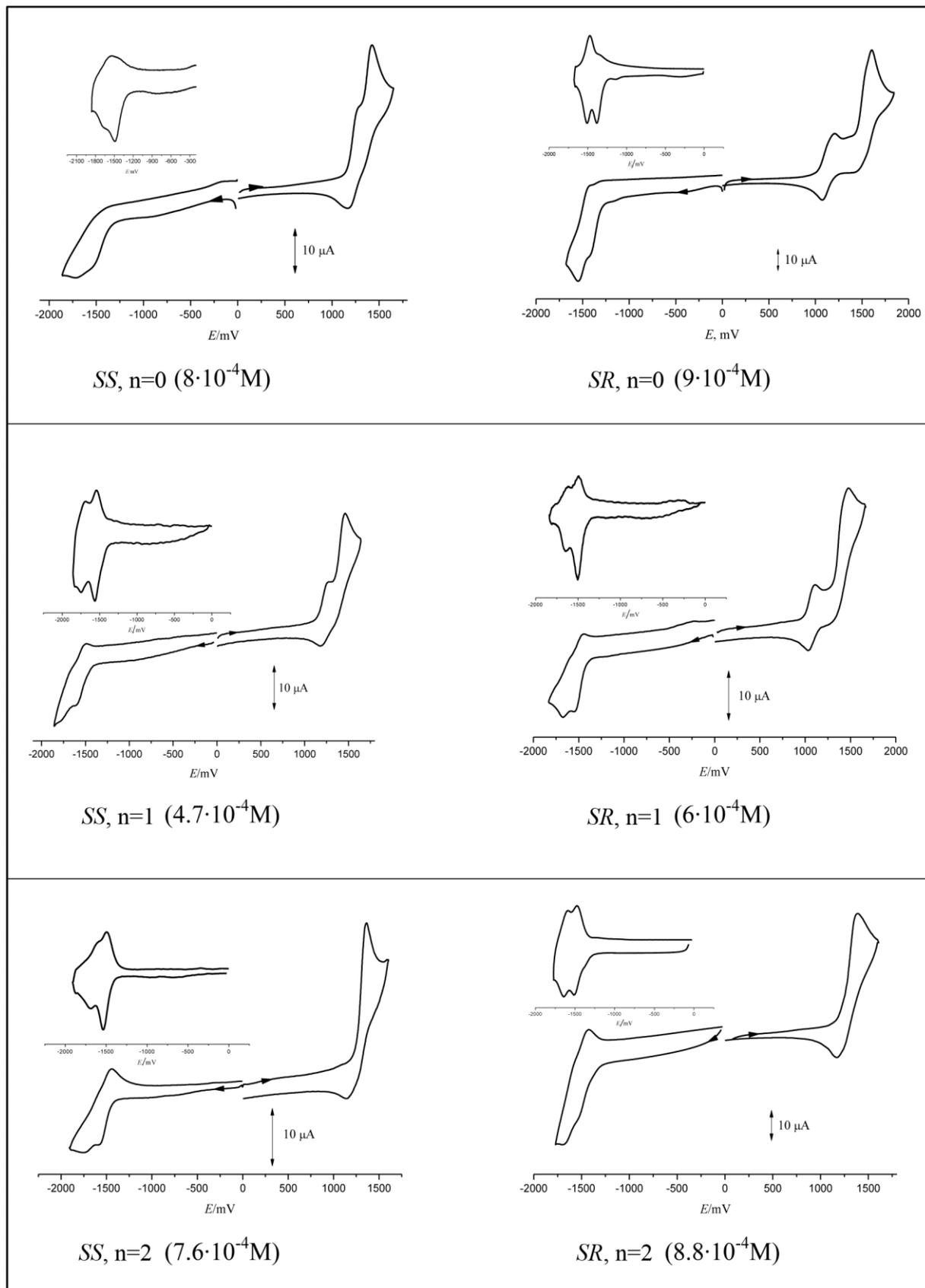


Рис. 68. Вольтамперограммы диастереомерных биядерных комплексов никеля с различным числом (n) мостиковых метиленовых групп. $n = 0$: комплексы (S,S)-**4** и (S,R)-**4**; $n = 1$: комплексы (S,S)-**5** и (S,R)-**5**; $n = 2$: комплексы (S,S)-**3** и (S,R)-**3**. (Pt, CH_3CN , Bu_4NBF_4 , vs. Ag/AgCl, KCl(s.), 100 mV/s). На вкладках вольтамперограммы в полудиференциальной форме.

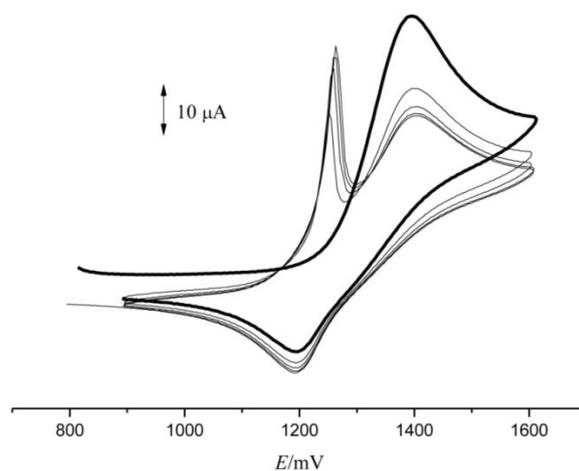


Рис. 69. Вольтамперограмма комплекса (S,R)-**3** (две мостиковые метиленовые группы): циклирование потенциала в области +0.90 – +1.60 В.

Из анализа рис. 68 и табл. 7 можно видеть, что потенциалы окисления и восстановления в каждой паре диастереомеров различны, при этом (S,R)-диастереомеры окисляются и восстанавливаются легче, чем (S,S)-диастереомеры с тем же числом мостиковых метиленовых групп. Кроме того, разность потенциалов последовательных стадий окисления существенно больше для (S,R)-диастереомеров по сравнению с соответствующими (S,S)-диастереомерами (~175 мВ для (S,S)- и ~400 мВ для (S,R)-диастереомеров), тогда как последовательных процессов восстановления это различие попадает в диапазон 130 – 150 мВ для всех комплексов.

Различное электрохимическое поведение (S,S)- и (S,R)-диастереомеров свидетельствует о том, что электронная плотность в биядерных комплексах с различной конфигурацией стереоцентров распределена неравномерно. Чтобы подтвердить этот вывод, был проведён квантово-химический расчёт геометрии оптимизированных структур, а также локализации и энергии граничных орбиталей комплексов **3**, **4** и **5** и их заряженных форм.

Сравнение большого числа геометрических параметров рассчитанных структур комплексов (S,S)-**4** и (S,R)-**4** с данными PCA показало, что выбранный для расчётов квантово-химический метод (DFT, PBE/L1) позволяет с хорошей точностью воспроизвести экспериментальные структурные данные. Во всех рассчитанных структурах оба никелевых центра расположены в плоско-квадратном координационном окружении. Та же геометрия координационного окружения атома никеля сохраняется и в катион- и анион-радикальных формах биядерных комплексов. Кроме того, искажение всех прочих длин связей и углов при переходе к заряженным формам также не существенно. Это выражается в невысоких значениях рассчитанных внутренних энергий реорганизации

λ_{in} . Например, для процесса одноэлектронного окисления комплексов значения λ_{in} составляют 1.9 и 1.8 ккал/моль для (S,S)-диастереомеров с $n = 0$ и 1, соответственно и 2.9 и 1.7 ккал/моль для соответствующих (S,R)-диастереомеров. Таким образом, восстановление и окисление комплексов практически не сопровождается структурными изменениями.

Форма граничных орбиталей димерных комплексов напоминает форму соответствующих орбиталей исходного глицинового комплекса. В симметричных (S,S)-димерах обе граничные орбитали, как и ожидалось, равномерно делокализованы по двум мономерным фрагментам. Однако в несимметричных (S,R)-диастереомерах ВЗМО и НСМО локализованы на разных «половинках» молекулы и, что удивительно, места локализации зависят от n . Так, для $n = 0, 2$, ВЗМО локализована на (S) части, а НСМО – на (R) части биядерного комплекса. Для $n = 1$ наблюдается обратная картина: ВЗМО локализована на фрагменте с (R)-конфигурацией α -атома углерода аминокислотного фрагмента, а НСМО локализована на фрагменте, имеющем (S)-конфигурацию.

Локализация неспаренного электрона в катион- и анион-радикальных формах симметричных и несимметричных димеров показана на рисунке 71. Можно видеть, что однократно занятая молекулярная орбиталь (ОЗМО) в катион-радикалах (S,S)- комплексов равномерно распределена по двум мономерным фрагментам, тогда как для (S,R)-диастереомеров неспаренный электрон преимущественно локализован на одном из фрагментов. В отличие от катион-радикалов, в однократно восстановленных формах комплексов ОЗМО делокализована по двум мономерным фрагментам как в симметричных, так и в несимметричных димерах. Таким образом, окисление несимметричных димеров должно сопровождаться значительным увеличением поляризации молекулы, в то время как их восстановление приводит к частицам с симметричным распределением заряда. В связи с этим, одной из основных причин большего различия потенциалов двух последовательных стадий окисления несимметричных димеров является значительная стабилизация их полярной моно-окисленной формы за счёт сольватации полярным растворителем (ацетонитрилом), которая приводит к значительному снижению первого потенциала окисления несимметричных димеров по сравнению с их симметричными аналогами, а также к повышению второго потенциала окисления несимметричных димеров (поскольку при дальнейшем окислении из полярного монокатиона образуется дикацион с гораздо более симметричным распределением заряда). В анион-радикалах как симметричных, так и несимметричных димеров неспаренный электрон делокализован по обоим мономерным фрагментам, поэтому различие в сольватной стабилизации невелико.

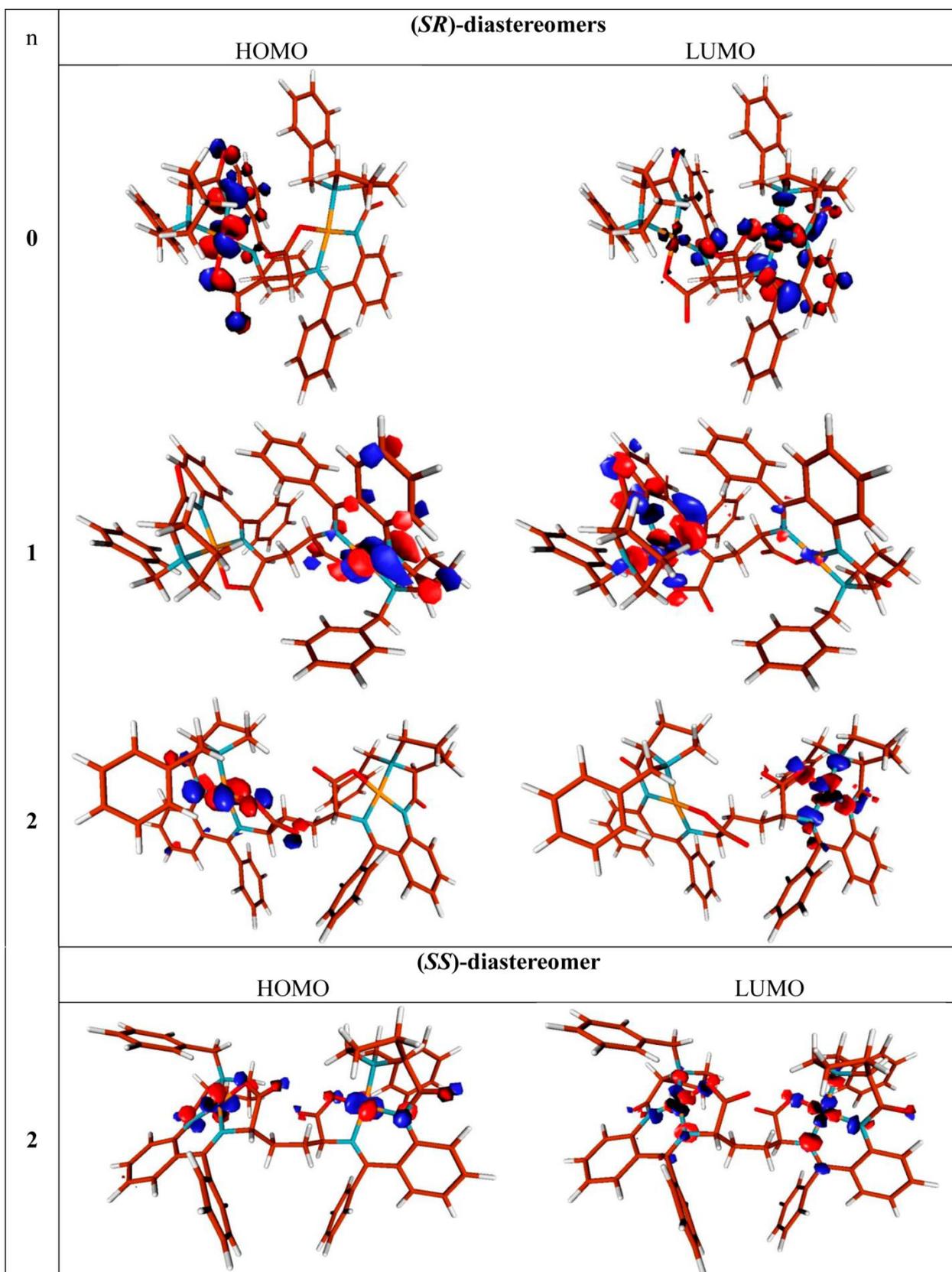


Рис. 70. Локализация ВЗМО и НСМО в комплексах **3** ($n = 2$), **4** ($n = 0$) и **5** ($n = 1$).

Это приводит к менее выраженной разнице потенциалов последовательных стадий восстановления симметричных и несимметричных димеров.

Для доказательства наличия перераспределения электронной плотности в нейтральных молекулах несимметричных димеров, вызванного взаимным возмущением орбиталей фрагментов (рис. 72), было проведено исследование электронных спектров поглощения этих соединений.

Частоту самого низкоэнергетического электронного перехода в электронном спектре поглощения, как правило, можно соотнести с разницей в энергии между ВЗМО и НСМО. Как видно из табл. 8, по мере увеличения количества CH_2 -групп частота самого длинноволнового перехода постепенно возрастает, что свидетельствует об увеличении разницы в энергии между ВЗМО и НСМО, т.е. об уменьшении взаимодействия двух фрагментов (рис. 72). Действительно, по мере увеличения числа метиленовых групп между моноядерными фрагментами орбитальное перекрывание и, как следствие, возмущение молекулярных орбиталей, должно уменьшаться.

Таблица 8.

Влияние количества метиленовых групп n на длину волны максимума поглощения самого низкоэнергетического электронного перехода в электронном спектре (S,R)-диастереомеров димерных комплексов.

	GlyNi	(S,R)-димеры		
		n=0	n=1	n=2
$\lambda_{\max}(\lg(\epsilon)), \text{nm}$	521 (2.51)	551 (2.45)	529 (2.52)	522 (2.55)

В таблице 9 приведено сопоставление разницы энергий граничных орбиталей, оцененной из данных электронной спектроскопии и вольтамперометрических данных по формулам:

$$\Delta E_{sp}(eV) = \frac{hc}{\lambda_{\max} \cdot e} = \frac{1243.1}{\lambda_{\max} (nm)}$$

$$\Delta E_{EC}(eV) = E_{1/2}^{ox} - E_{1/2}^{red}$$

Было обнаружено, что для (S,R)-диастереомера, не содержащего мостиковых метиленовых групп, самый длинноволновый переход на 12 нм смещён в сторону больших длин волн по сравнению с тем же переходом в спектре соответствующего (S,S)-диастереомера (табл. 9). Из этого можно заключить, что разница в энергии между ВЗМО и НСМО меньше для (S,R)-диастереомера. Таким образом, из сопоставления спектральных и электрохимических данных становится видно, что меньшее электрохимическое окно устойчивости (S,R)-диастереомеров обусловлено не только эффектами сольватации их

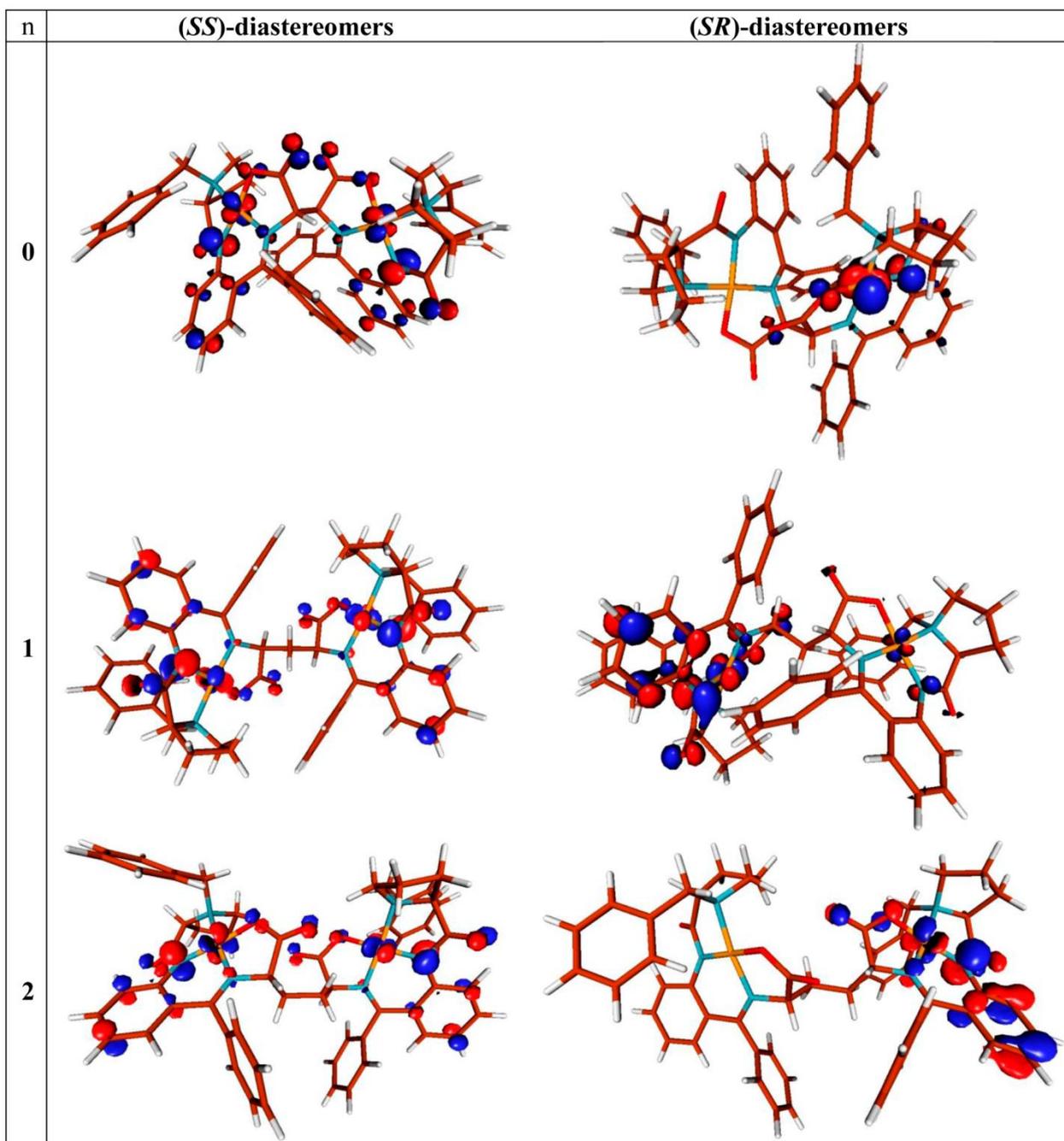


Рис. 71 ОЗМО катион-радикалов димерных комплексов **3** ($n = 2$), **4** ($n = 0$) и **5** ($n = 1$)

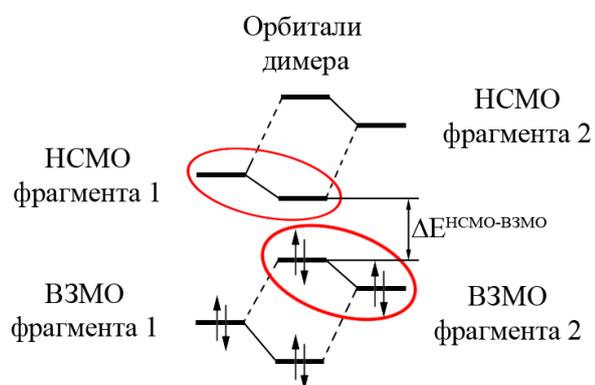


Рис. 72. Взаимное возмущение орбиталей фрагментов при образовании димерного комплекса.

Таблица 9.

Влияние абсолютной конфигурации стереоцентров в молекулах димеров на длину волны максимума поглощения самого низкоэнергетического электронного перехода в электронном спектре; Значения ΔE_{sp} и ΔE_{EC}

	$\lambda_{\max} (\lg \epsilon), \text{nm}$		$\Delta E_{sp}, \text{eV}$		$\Delta E_{EC}, \text{eV}$	
	<i>SR</i>	<i>SS</i>	<i>SR</i>	<i>SS</i>	<i>SR</i>	<i>SS</i>
n=0	551 (2.45)	539 (2.51)	2.26	2.31	2.52	2.73
n=2	522 (2.55)	522 (2.35)	2.38	2.38	2.86	2.83

полярных заряженных форм (см. выше), но и меньшей разностью энергий ВЗМО и НСМО по сравнению с (S,S)-диастереомерами.

Как видно из таблицы 9, при $n = 2$ значения λ_{\max} самой длинноволновой полосы (S,R)- и (S,S)-диастереомеров одинаковы и это значение в пределах погрешности измерения совпадает с λ_{\max} мономерного комплекса **GlyNi**. Это означает, что наличие поляризации молекул димеров за счёт возмущения орбиталей составляющих их фрагментов уже не удаётся зафиксировать при помощи электронной спектроскопии. Различие в значениях ΔE_{EC} также становится несущественным. Однако асимметрия в локализации граничных орбиталей в (S,R)-диастереомере комплекса с $n = 2$ указывает на то, что взаимодействие между фрагментами всё ещё присутствует. Это становится очевидным при анализе данных ЯМР ^1H и ^{13}C комплекса (S,R)-**3**. Оказалось, что сигналы, относящиеся к фрагменту с (R)-конфигурацией аминокислотного атома углерода, в основном смещены в слабое поле по сравнению с соответствующими сигналами (S)-фрагмента (рис. 73). Такое относительное дезэкранирование ядер одного из двух фрагментов димера является свидетельством уменьшения электронной плотности на одном фрагменте молекулы и увеличения электронной плотности на другом фрагменте.

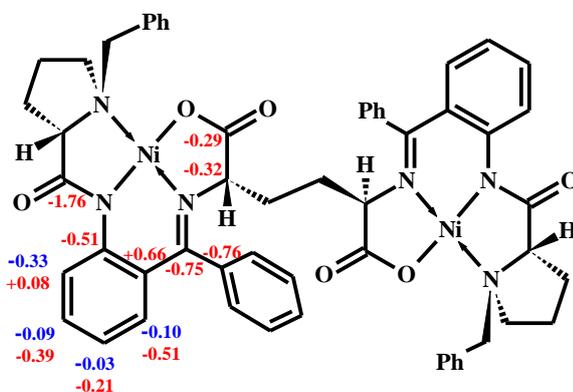


Рис. 73. Разница химических сдвигов ядер ^{13}C и ^1H (S)- и (R)-фрагментов комплекса (S,R)-**3**.

Это находится в соответствии с предположением о поляризации молекулы димера вследствие взаимного возмущения молекулярных орбиталей двух составляющих его частей. Таким образом, согласно данным ЯМР, (R)-фрагмент комплекса (S,R)-**3** должен выступать положительным концом диполя, а (S)-фрагмент – отрицательным. Этот вывод был подтверждён расчётом направления и величины вектора дипольного момента этой молекулы (рис. 74).

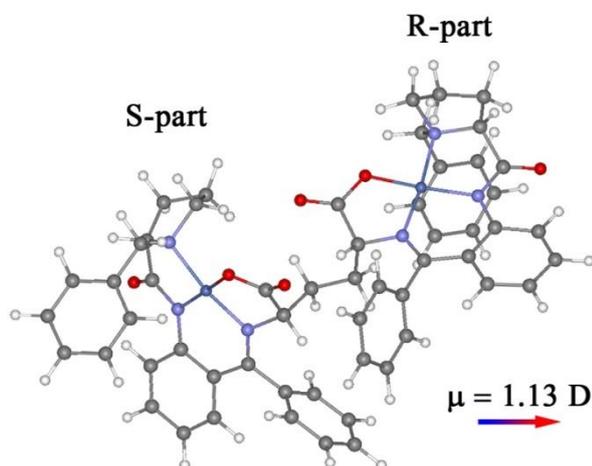


Рис. 74. Рассчитанный вектор дипольного момента комплекса (S,R)-**3**

Чем больше перекрывание орбиталей двух фрагментов несимметричного димера, тем больше будут расщепляться уровни энергии фрагментов (рис. 72), тем меньше будет разница $\Delta E^{\text{НСМО-ВЗМО}}$ и тем больше будет поляризоваться молекула. Сольватация полярными растворителями способствует поляризации и тем самым увеличивает расщепление уровней фрагментов комплекса и уменьшает $\Delta E^{\text{НСМО-ВЗМО}}$. Такого эффекта не наблюдается для симметричных димеров, поскольку в них взаимодействие орбиталей фрагментов не приводит к дополнительной поляризации молекулы. Поэтому для несимметричных димеров $\Delta E^{\text{НСМО-ВЗМО}}$ в растворе оказывается меньше.

Таким образом, проведённое вольтамперометрическое, спектральное и квантово-химическое исследование серии диастереомерных биядерных комплексов никеля показало, что они являются редким примером влияния стереохимической конфигурации на электрохимические свойства соединения. Показано, что разница в редокс-потенциалах изученных диастереомеров не связана со стабилизацией/дестабилизацией геометрии координационного узла, характерного для разных степеней окисления металла, как это наблюдалось в описанных в литературе случаях. Различное электрохимическое поведение диастереомеров связано с орбитальным взаимодействием фрагментов молекул, на которое накладывается влияние эффектов сольватации. Ранее такой механизм влияния стереохимической конфигурации на редокс-свойства молекул известен не был.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1 Приборы и методы

Регистрация вольтамперограмм проводилась с помощью цифрового потенциостата-гальваностата IPC-Win, подключённого к персональному компьютеру. Электрохимические исследования проводились методом циклической вольтамперометрии на стационарном платиновом электроде в электрохимической ячейке объёмом 10 мл, представленной на рис. 75. ЦВА-кривые снимали на фоне 0.05 М *n*-Bu₄NBF₄ в безводном ацетонитриле при 20 °С. Кислород из ячейки удаляли продуванием через раствор сухого аргона. В качестве электрода сравнения использовался насыщенный хлорсеребряный электрод (потенциал относительно FcH⁺/FcH в ацетонитриле равен -0.475 В). Все

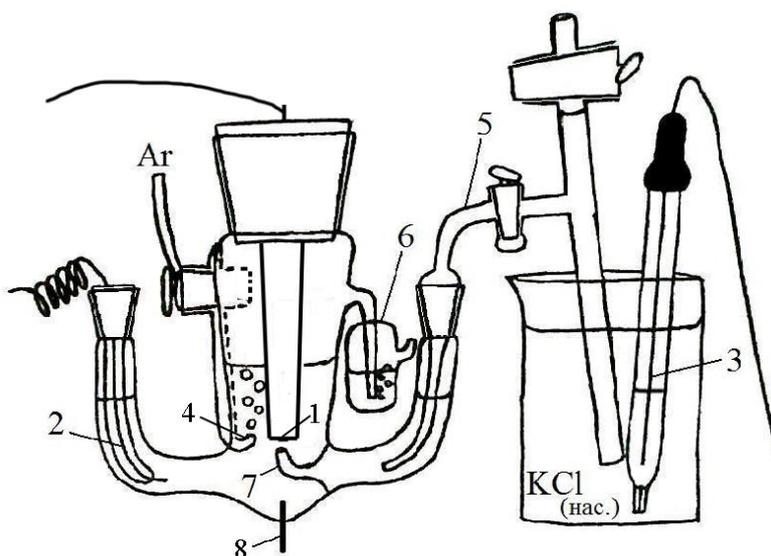


Рис. 75
Электрохимическая ячейка для регистрации ЦВА-кривых

1. Рабочий электрод (платиновый диск)
2. Вспомогательный электрод (платиновая проволока)
3. Хлорсеребряный электрод сравнения
4. Подвод аргона
5. Электрохимический мост
6. Затвор для отвода аргона
7. Капилляр Лuggина
8. Впаянная платиновая проволока

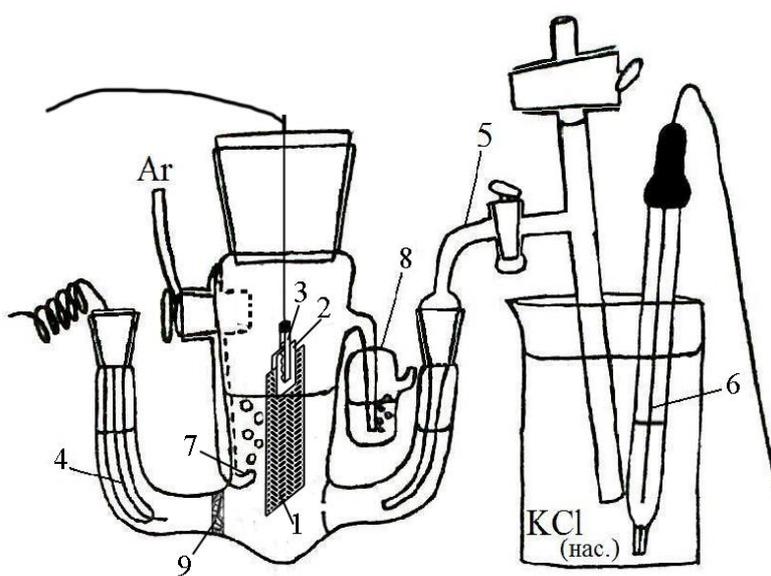


Рис. 76
Электрохимическая ячейка с разделённым электродным пространством

1. Рабочий электрод (стеклоуглерод)
2. Платиновые пластины
3. Зажим «крокодил»
4. Вспомогательный электрод (платиновая проволока)
5. Электрохимический мост
6. Хлорсеребряный электрод сравнения
7. Подвод аргона
8. Затвор для отвода аргона
9. Стальная пористая мембрана

полученные вольтамперограммы корректировались с учётом некомпенсированного сопротивления раствора (R_u) при помощи конволюционного метода [162]. Значение $R_u = 250$ Ом в ацетонитриле и 5600 Ом в *o*-дихлорбензоле (постоянная величина для использованной в работе электрохимической установки и системы фоновый электролит – растворитель) было получено при анализе вольтамперограммы раствора ферроцена.

Препаративный электролиз проводили в ячейках двух типов: с разделённым электродным пространством (рис. 76) и с неразделённым. Последняя представляет собой стеклянный сосуд, рассчитанный на 10 мл (или 100 мл) раствора, снабжённый двумя электродами (рабочим и вспомогательным), подводом аргона и затвором для отвода аргона. В качестве рабочего электрода в потенциостатическом электролизе использовалась пластина из стеклоуглерода площадью 3.5 см^2 , или углеродное волокно марки «Урал». В гальваностатическом электролизе анодом служила платиновая пластина (5×20 мм), либо пластина из стеклоуглерода (3.5 см^2), а катодом – платиновая пластина (5×20 мм или 10×40 мм), либо углеродная ткань «Урал».

Спектры MALDI-TOF регистрировали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с частотой излучения лазера 337 нм, на антраценовой матрице.

Масс-спектры с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) регистрировали на масс-спектрометре «FiniganLCQ Advantage». Температура обогрева капилляра $150 \text{ }^\circ\text{C}$, электрический потенциал 4.5 кВ, скорость подачи мобильной фазы $10 \text{ мкл} \cdot \text{мин}^{-1}$, распыляющий и осушающий газ – азот, растворитель и мобильная фаза – ацетонитрил («Merck») с добавкой 1% воды («Acros Organics»).

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы на приборах Bruker micrOTOF II и Bruker maXis Q-TOF методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре 4500 V) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 V) ионах. Диапазон сканирования масс - m/z 50 - 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180°C

Спектры ЯМР на ядрах ^1H (400.0 МГц) и ^{13}C (100.6 МГц), а также двумерные спектры COSY, HMBSC, HMQC, HSQC и NOESY регистрировали на приборе Agilent 400-MR для 0.5 - 3% растворов соединений в CDCl_3 . Химические сдвиги измерены относительно сигнала остаточного недеитерированного растворителя.

Спектры КД регистрировали на приборе JASCO для 0.15 – 2 мМ растворов в метаноле и толуоле (для соединений **12**) в кювете толщиной 1 мм.

Квантовохимические расчёты проводились методом теории функционала плотности (DFT) в программе «ПРИРОДА» [163]. Для расчётов применялся обменно-корреляционный функционал PBE [164] и базисные наборы L1 и L22 [165]. Оптимизация геометрии проводилась до нормы градиента 10^{-5} атомных единиц. Для каждой оптимизированной структуры проводился расчёт гессiana. Расчёт химических сдвигов ЯМР проводился методом GIAO в программе «ПРИРОДА» для оптимизированных структур.

Электронные спектры поглощения комплексов **12** и спектры КД рассчитывались в квантово-химической программе Orca методом TD-DFT (PBE/cc-pVDZ) в TDA-приближении с применением сольватационной модели COSMO для однократных возбуждений с учётом первых 200 возбуждённых состояний.

Для колоночной хроматографии использовался силикагель фирмы Merck (40-63 нм).

Кристаллографические данные для соединений **4** и **14** были получены при 295(2) К на дифрактометре Stoe STADIVARI Pilatus (излучение Cu K α , $\lambda = 1.54186$ Å). Решение структурной задачи проводилось прямыми методами. Положения всех неводородных атомов были уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F² в программе SHELXL-97. Использовалась эмпирическая адсорбционная коррекция [166].

Кристаллографические данные для соединения **7** были получены на дифрактометре Enraf Nonius CAD-4 с использованием излучения Mo-K α (графитовый монохроматор, $\lambda = 0.71073$ Å) по стандартной методике [167]. Сбор экспериментальных интенсивностей отражений проводился в диапазоне $2.06 < 2\theta < 25.96^\circ$ ($-12 \leq h \leq 12$, $-2 \leq k \leq 11$, $-3 \leq l \leq 23$) в режиме ω -сканирования. Решение структурной задачи проводилось прямыми методами. Положения всех неводородных атомов были уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F² в анизотропном приближении. Все вычисления проводились в программе SHELX2013 (package.23). Использовалась эмпирическая адсорбционная коррекция.

4.2 Растворители и реагенты

Ацетонитрил (Aldrich, HPLC grade) перегоняли над P₂O₅, собирая фракцию с т.кип. 81-82 °C/760 мм.рт.ст.

Диметилформамид (Aldrich, HPLC grade) перегоняли в вакууме над P₂O₅, собирая фракцию т.кип. 45-46 °C/12 мм.рт.ст.

Толуол марки «ч» кипятили над натрием в течение 5 часов, после чего перегоняли, собирая фракцию с т.кип. 110 °C/760 мм.рт.ст.

Гексан марки «ч» перегоняли, собирая фракцию с т.кип 68-69 °C/760 мм.рт.ст.

Ацетон марки «ч» перегоняли над безводным хлористым кальцием, собирая фракцию с т.кип. 56 °С/760 мм.рт.ст.

Метанол, этанол, пропанол, этиленгликоль, хлористый метилен, хлороформ и марки «ч» использовали без дополнительной очистки.

Тетрафторборат тетра-*n*-бутиламмония (Aldrich) перекристаллизовывали из этанола, после чего сушили в вакууме при нагревании до 100°C в течение 4 ч.

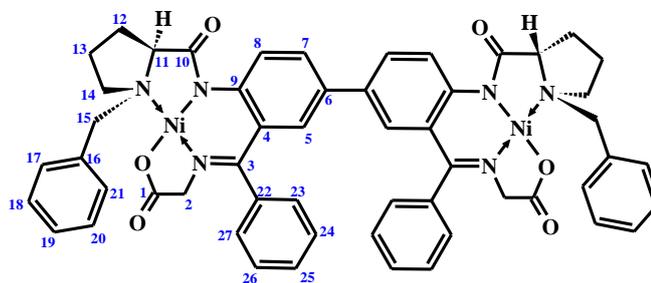
Остальные реагенты коммерчески доступны и были использованы без дополнительной очистки, либо синтезированы по известным методикам (см. ниже). Исходные комплексы **GlyNi**, (*S*)-**AlaNi** и Δ -**AlaNi** были любезно предоставлены д.х.н. К.А. Кочетковым.

4.3 Аргон

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

4.4 Синтезы с использованием окислительной и восстановительной активации

4.4.1 Синтез димеров **GlyNi** и (*S*)-**AlaNi** со связью *Ar-Ar'* (соединения 1 и 2)



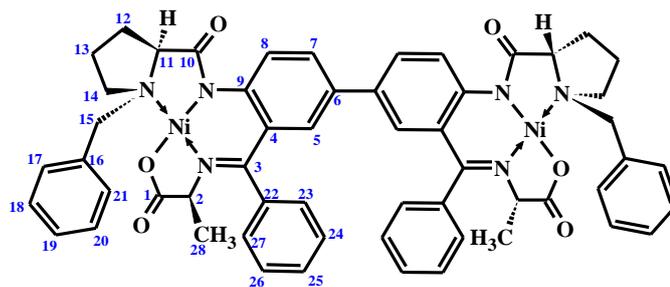
В ячейку с неразделённым электродным пространством помещали раствор 40 мг (0.08 ммоль) комплекса **GlyNi**, 164 мг (0.5 ммоль) $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ и 10 мкл (0.16 ммоль) ледяной уксусной кислоты в 10 мл ацетонитрила. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в гальваностатическом режиме ($I = 5 \text{ mA}$) в течение 60 мин (пропущено 18 Кл электричества). Анод – платиновая пластина, катод – пластина из стеклоуглерода. После окончания проведения электролиза раствор упаривали в вакууме, остаток растворяли в малом количестве хлороформа и разделяли полученную смесь хроматографически на колонке с силикагелем (10×150 мм, элюент этанол-гексан (9:1)). Димерный продукт элюируется вторым (первая фракция представляет собой исходный комплекс **GlyNi**). Растворитель упаривали в вакууме. Получено 20 мг димерного комплекса (выход 50%, в пересчёте на прореагировавший комплекс **GlyNi** 98%, выход по току 19%).

$R_f = 0.41$ (Silufol, EtOH – C₆H₁₄ 9:1)

HRMS (ESI): m/z 992.2307 (M^+ , вычислено для C₅₄H₄₈N₆Ni₂O₆ 992.2341), 1015.2200 ($M+Na^+$, вычислено для C₅₄H₄₈N₆Ni₂O₆Na 1015.2239).

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.21 (д, ³J = 9.0 Гц, 2H (H-8)), 8.07 – 8.03 (м, 4H (H-17,21)), 7.54 – 7.39 (м, 10H (H-24,25,26,18,20)), 7.33 – 7.27 (м, 2H (H-19)), 7.04 (дд, ³J = 9.0, ⁴J = 2.3 Гц, 2H (H-7)), 7.02 – 6.98 (м, 2H (H-27)), 6.88 (д, ³J = 7.3 Гц, 2H (H-23)), 6.71 (д, ⁴J = 2.3 Гц, 2H (H-5)), 4.46 (д, ²J = 12.7 Гц, 2H (H-15)), 3.74 (д, ²J = 20.2 Гц, 2H (H-2)), 3.73 – 3.67 (м, 2H (H-14)), 3.64 (д, ²J = 12.7 Гц, 4H (H-15)), 3.63 (д, ²J = 20.1 Гц, 2H (H-2)), 3.44 (дд, ³J = 10.7, 5.5 Гц, 2H (H-11)), 3.31 – 3.24 (м, 2H (H-13)), 2.55 – 2.34 (м, 4H (H-12)), 2.20 – 2.11 (м, 2H (H-14)), 2.10 – 2.02 (м, 4H (H-13)).

ЯМР ¹³C-{¹H} (CDCl₃ δ, м.д.): 181.64 (C-10), 177.28 (C-1), 171.71 (C-3), 141.84 (C-9), 134.46 (C-22), 133.39 (C-16), 132.18 (C-6), 131.92 (C-17,21), 130.69 (C-5), 130.25 (C-7), 130.03 (C-24), 129.91 (C-25), 129.60 (C-26), 129.31 (C-19), 129.08 (C-18,20), 126.09 (C-27), 125.62 (C-23), 125.53 (C-4), 124.79 (C-8), 69.93 (C-11), 63.25 (C-15), 61.52 (C-2), 57.76 (C-14), 30.88 (C-12), 23.86 (C-13).



Синтез проводили так же, как и в случае комплекса Gly-Ni (см. предыдущий раздел). Получено 18 мг (химический выход 45%, в пересчёте на прореагировавший комплекс Gly-Ni 96%, выход по току 22%).

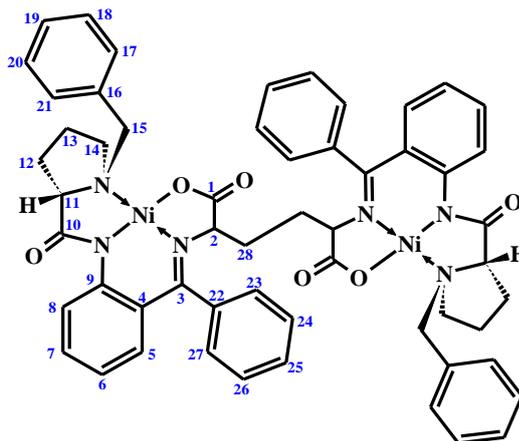
$R_f = 0.24$ (Silufol, EtOH – C₆H₁₄ 9:1)

MS (MALDI-TOF): m/z 1020 (M^+).

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.03 (д, ³J = 8.9 Гц, 2H (H-8,17,21)), 8.03. 7.99 (м, 4H (H-24,26)), 7.55.7.50 (м, 4H (H-24,26)), 7.44.7.38 (м, 2H (H-25)), 7.37.7.33 (м, 4H (18,20)), 7.22.7.15 (м, 4H (H-19,27)), 6.95 (дд, ³J = 9.0 Гц, ⁴J = 2.3 Гц, 2H (H-7)), 6.88.6.85 (м, 2H (H-23)), 6.55 (д, ⁴J = 2.3 Гц, 2H (H-5)), 4.39 (д, ²J = 12.7 Гц, 2H (H-15)), 3.87 (к, ³J = 7.0 Гц, 2H (H-2)), 3.74.3.64 (м, 2H (H-13)), 3.58 (д, ²J = 12.7 Гц, 2H (H-15)), 3.56.3.52 (м, 2H (H-14)), 3.44 (дд, ³J = 11.2, 5.6 Hz, 2H (H-11)), 2.74.2.65 (м, 2H (H-12)), 2.57.2.44 (м, 2H (H-12)), 2.24.2.16 (м, 2H (H-13)), 2.11.2.02 (м, 2H (H-14)), 1.57 (д, ³J = 7.0 Hz, 6H (H-28)).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.64 (C-1), 180.47 (C-10), 170.42 (C-3), 141.44 (C-9), 133.35 (C-22), 133.23 (C-16), 132.06 (C-6), 131.74 (C-17,21), 130.60 (C-5), 130.05 (C-25), 129.96 (C-7), 129.23.129.10 (C-24, C-26, C-19), 129.06 (C-18,20), 127.48 (C-23), 127.11 (C-27), 126.85 (C-4), 124.45 (C-8), 70.24 (C-11), 66.88 (C-2), 62.98 (C-15), 57.32 (C-14), 30.93 (C-12), 24.24 (C-13), 22.04 (C-28)

4.4.2 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)-диаминоадипиновыми кислотами (соединения 3)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 20 мг (0.04 ммоль) комплекса $\Delta\text{-AlaNi}$ и 164 мг (0.5 ммоль) $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ в 10 мл ацетонитрила. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме при потенциале катода -1.40 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$) до пропускания 1.8 Кл электричества (0.48 F/моль). Рабочим электродом служило углеродное волокно, вспомогательный электрод – стальная проволока. Окраска раствора в ходе электролиза менялась от тёмно-красной до грязно-зелёной. После окончания электролиза раствор выливали в воду и три раза экстрагировали хлороформом. Объединённые органические фракции промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в малом количестве хлороформа и разделяли полученную смесь на колонке с силикагелем (элюент ацетон-этанол (1:1)). Получено две фракции, представляющие собой димерные комплексы. После упаривания растворителя получено 6.6 мг (33%) димера (S,R)-**3** и 8.6 мг (43%) димера (S,S)-**3**.

(S,S)-**3**:

HRMS (ESI): m/z 1021.2709 ($\text{M} + \text{H}^+$, 1021.2733 вычислено для $\text{C}_{56}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6$), 1043.2534 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 1043.2552 вычислено для $\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6\text{Na}$), 1059.2273 ($\text{M} + \text{K}^+$, 1059.2291 вычислено для $\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6\text{K}$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.33 (дд, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, $^4\text{J} = 0.9$ Гц, 2H (H-8)), 8.05–8.01 (м, 4H (H-17,21)), 7.53–7.44 (м, 4H (H-24,26)), 7.37–7.31 (м, 4H (H-18,20)), 7.25–7.12 (м, 8H (H-27,25,7,19)), 6.63 (ддд, $^3\text{J} = 8.1$ Гц, 6.9 Гц, $^4\text{J} = 1.2$ Гц, 2H (H-6)), 6.58–6.54 (м, 4H (H-23,5)), 4.41 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 2H (H-15)), 4.02 (дд, $^3\text{J} = 7.2$, 2.0 Гц, 2H (H-2)), 3.52 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 2H (H-15)), 3.48–3.39 (м, 4H (H-11,14)), 3.24–3.12 (м, 2H (H-13)), 3.10–3.00 (м, 1H (H-28)), 2.57–2.47 (м, 2H(H-12)), 2.41–2.29 (м, 2H (H-12)), 2.06–1.86 (м, 6H (H-14,13, H-28)).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , δ , м.д.): 180.68 (C-10), 178.67 (C-1), 171.17 (C-3), 142.83 (C-9), 133.62 (C-22), 133.56 (C- 5), 133.41(C-16), 132.63 (C-7), 131.68 (C-17,21), 129.95 (C-24), 129.68 (C-27), 129.09–129.04 (C-25, C-26), 129.01 (C18,20), 127.26 (C-23), 127.09 (C-19), 125.92 (C-4), 123.78 (C-8), 120.87 (C-6), 70.26 (C-11), 69.75 (C-2), 63.20 (C-15), 57.26 (C-14), 30.78 (C-12), 30.32 (C-28), 23.64 (C-13)

(S,R)-3:

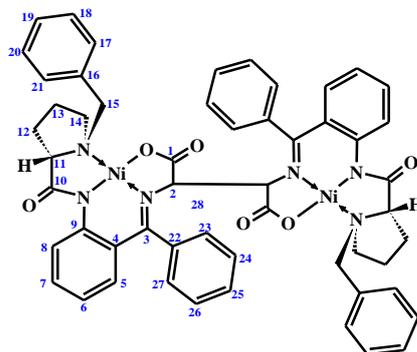
MS (MALDI-TOF): m/z 1020 (M^+), 1021 ($\text{M} + \text{H}^+$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.57–8.54 (м, 1H (H-8R)), 8.23 (дд, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, $^4\text{J} = 1.0$ Гц, 1H (H-8S)), 8.04–8.00 (м, 2H (H-17S,21S)), 7.88–7.84 (м, 2H (H-17R,21R)), 7.56–7.51 (м, 2H (H-18R,20R)), 7.51–7.40 (м, 3H (H-24S, H-19R, H-26R)), 7.36–7.28 (м, 3H (H-18S, H-20S, H-25S)), 7.25–7.12 (м, 7H (H-7S, H-7R, H-26S, H-27S, H-27R, H-25R, H-19S)), 6.96–6.92 (м, 1H (H-23R)), 6.78–6.73 (м, 1H (H-24R)), 6.70–6.65 (м, 3H (H-5R, H-6R, H-6S)), 6.58 (дд, $^3\text{J} = 8.2$ Гц, $^4\text{J} = 1.6$ Гц, 1H (H-5S)), 6.55–6.51 (м, 1H (H-23S)), 4.44 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15S)), 4.37 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15R)), 4.29 (ддд, $^2\text{J} = 11.7$ Гц, $^3\text{J} = 7.3$ Гц, 5.2 Гц, 1H (H-14R)), 3.86–3.81 (м, 2H (H-2S, H-2R)), 3.65 (дд, $^3\text{J} = 9.5$ Гц, 3.7 Гц, 1H (H-11R)), 3.54 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15S)), 3.48–3.43 (м, 1H (H-14S)), 3.41 (д, $^2\text{J} = 12.8$ Гц, 1H (H-15R)), 3.36–3.23 (м, 2H (H-11S, H-13S)), 2.86–2.71 (м, 2H (H-28R, H-14R)), 2.56–2.40 (м, 2H (H-13R, H-28R)), 2.30–2.20 (м, 2H (H-28S, H-12R)), 2.17–2.09 (м, 2H (H-12S, H-12'S, H-12R)), 1.99–1.89 (м, 2H (H-14S, H-13R)), 1.83–1.74 (м, 1H (H-13S)), 1.70–1.59 (м, 1H (H-28S)).

ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , δ , м.д.): 182.15 (C-10R), 180.39 (C-10S), 179.04 (C-1R), 178.75 (C-1S), 171.87 (C-3R), 171.12 (C-3S), 143.18 (C-9R), 142.67 (C-9S), 134.49 (C22R), 133.98 (C-5R), 133.73 (C22S), 133.47 (C-5S), 133.42 (C-16S), 133.35 (C-16R), 132.91 (C-7R) 132.52 (C7S), 131.90 (C17R,21R), 131.67 (C17S,21S), 129.78–128.86 (C-24S, C-24R, C-25S, C-25R, C-26S, C-26R, C-27R, C-18,20S, C-18R,20R, C-19S, C-19R), 128.53 (C-23R), 127.74 (C-23S), 127.02 (C-27S), 126.25 (C-4S), 125.59 (C-4R), 123.87 (C-8S), 123.79 (C-8R), 121.03 (C-6R), 120.83 (C-6S), 70.40 (C-2R), 70.27 (C-11S), 70.08 (C-2S), 68.64 (C-11R), 63.33 (C- 15S), 61.32 (C-15R), 58.84 (C-14R), 57.14 (C-14S), 32.59 (C-28R), 31.41 (C-28S), 30.54 (C-12S), 30.28 (C-12R), 23.78 (C-13S), 23.31 (C- 13R).

4.5 Синтезы с использованием электрогенерированного карбаниона GlyNi_{II}

4.5.1 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)-диаминоянтранными кислотами (соединения 4)



В ячейку с разделённым электродным пространством поместили раствор 164 мг (0.5 ммоль) Bu_4NBF_4 в 10 мл ацетонитрила. В пространство рабочего электрода добавили 40 мг (0.08 ммоль) комплекса **GlyNi** и 12 мг (0.066 ммоль) азобензола. Раствор продули аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служило углеродное волокно, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.45 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). Цвет раствора менялся с оранжевого через коричневый до непрозрачно-чёрного. После того, как через раствор прошло 15 Кл электричества, потенциал рабочего электрода установили равным -0.1 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). При этом через рабочий электрод стал протекать анодный ток. Раствор становился прозрачным и в конце электролиза имел интенсивно-красный цвет. Электролиз прекратили, когда значение тока снизилось до 0.21 мА. Раствор после электролиза выливали в воду, экстрагировали три раза хлороформом. Объединённые органические фракции промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в малом количестве хлороформа и хроматографировали на колонке с силикагелем (первую фракцию элюировали смесью хлороформ/ацетон (2:1), вторую фракцию – смесью CH_2Cl_2 /этанол (5:1)). После упаривания растворителя получено 13 мг (S,R)-**4** (33%) и 11 мг (S,S)-**4** (27%). Монокристаллы (S,S)-**4** (тёмно-красные иглы) для рентгеноструктурного анализа были получены путём медленного испарения раствора в ацетонитриле с добавками изопропанола и этанола. Монокристаллы (S,R)-**4** (красно-оранжевые кубики) были получены путём медленного испарения раствора в смеси ацетон/хлороформ.

(S,R)-**4**:

HRMS (ESI): m/z 993.2412 ($\text{M} + \text{H}^+$, 993.2415 вычислено для $\text{C}_{54}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6$), 1015.2240 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 1015.2235 вычислено для $\text{C}_{54}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6\text{Na}$)

PCA: $C_{54}H_{52.98}N_6Ni_2O_{8.49}$, $M = 1039.1$, орторомб., $P2_12_12_1$, $a = 13.1460(3) \text{ \AA}$, $b = 13.9307 \text{ \AA}$, $c = 26.5845(5) \text{ \AA}$, $V = 4868.50(16) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d_{\text{calc}} = 1.419 \text{ Мг/м}^3$, $\mu = 1.481 \text{ мм}^{-1}$.

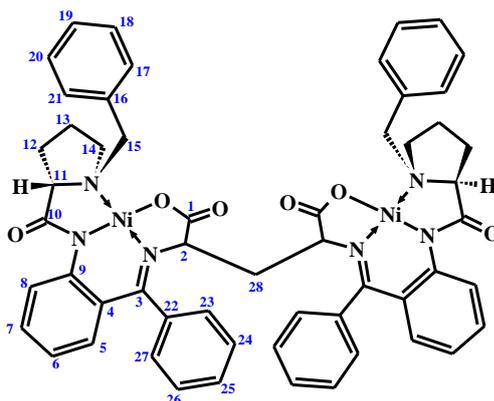
(S,S)-4:

MS (MALDI-TOF): m/z 993 ($M + H^+$)

ЯМР 1H ($-47 \text{ }^\circ\text{C}$, $CDCl_3$ δ , м.д.): 8.25 (д, $^3J = 8.8 \text{ Гц}$, 1H (H-8)), 7.94 (д, $^3J = 7.55 \text{ Гц}$, 2H (H-17,21)), 7.74–7.67 (м, 1H (H-25)), 7.56–7.48 (м, 2H (H-24, H-23)), 7.25–7.19 (м, 2H (H-18,20)), 7.12–7.06 (м, 1H (H-7)), 7.04–6.97 (м, 1H (H-19)), 6.88–6.80 (м, 1H (H-26)), 6.60–6.55 (м, 1H (H-6)), 6.42 (д, $^3J = 8.3 \text{ Гц}$, 1H (H-5)), 6.05 (д, $^3J = 7.7 \text{ Гц}$, 1H (H-27)), 5.46 (с, 1H (H-2)), 4.19 (д, $^2J = 12.7 \text{ Гц}$ (H-15)), 3.32 (дд, $^3J = 11.4 \text{ Гц}$, 4.4 Гц , 1H (H-11)), 3.28–3.08 (м, 3H (H-15, Pro)), 2.30–1.80 (м, 4H Pro).

PCA: $C_{55.52}H_{52.24}N_6Ni_2O_{6.60}$, $M = 1026.49$, орторомб., $P2_12_12_1$, $a = 14.0814(2) \text{ \AA}$, $b = 18.7855(2) \text{ \AA}$, $c = 37.6820(6) \text{ \AA}$, $V = 9967.9(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $d_{\text{calc}} = 1.368 \text{ Мг/м}^3$, $\mu = 1.412 \text{ мм}^{-1}$

4.5.2 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)-диаминоглутаровыми кислотами (соединения 5)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 164 мг (0.5 ммоль) Bu_4NBF_4 в 10 ацетонитрила. В пространство рабочего электрода добавляли 20 мг (0.04 ммоль) комплекса **GlyNi** и 4.4 мг (0.024 ммоль) азобензола. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме рабочим электродом служило углеродное волокно, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.40 В (отн. $Ag/AgCl$, $KCl_{(\text{нас.})}$). Цвет раствора менялся с оранжевого через коричневый до непрозрачно-чёрного. Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 4.8 Кл электричества (1.2 F/моль комплекса). После этого включали магнитную мешалку и добавляли к раствору 19 мг (0.037 ммоль) комплекса **Δ -AlaNi**. Уже через две минуты раствор светлел и становился красным. Раствор перемешивали в течение ещё десяти минут в атмосфере аргона. Затем к раствору добавляли 25 мкл (0.4 ммоль) ледяной уксусной кислоты.

Раствор упаривали в вакууме, растворяли в малом количестве хлороформа и хроматографически разделяли на колонке с силикагелем (элюент ацетон-хлороформ (1:1)). После упаривания растворителя в вакууме выделено 11 мг (29%) комплекса (S,S)-**5** и 8.7 мг (23%) комплекса (S,R)-**5**.

(S,S)-**5**:

R_f (Silufol, CHCl_3 -ацетон 1:1) = 0.33

MS (MALDI-TOF): m/z 1006 (M^+), 1007 ($M+H^+$), 1029 ($M+Na^+$), 1045 ($M+K^+$)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.07 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.0$ Гц, 2H (H-8)), 8.06 – 8.02 (м, 4H (H-17,21)), 7.61 – 7.54 (м, 4H (H-24,26)), 7.40 – 7.34 (м, 2H (H-25)), 7.32 – 7.25 (м, 6H (H-18,20,27)), 7.15 – 7.03 (м, 6H (H-19,23,7)), 6.62 (ддд, $^3J = 8.2$, 7.0, $^4J = 1.2$ Гц, 2H (H-6)), 6.52 (дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.6$ Гц, 2H (H-5)), 4.40 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 2H (H-15)), 4.27 (дд, $^3J = 9.0$, 6.0 Гц, 2H (H-2)), 3.89 – 3.74 (м, 2H (Pro)), 3.54 – 3.44 (м, 4H (Pro)), 3.39 (д, $^2J = 12.5$ Гц, 2H (Bn H-15)), 2.71 – 2.45 (м, 6H (H-28, 4H Pro)), 2.36 – 2.27 (м, 2H (Pro)), 2.10 (м, 2H (Pro)). (лит ЯМР ^1H [134])

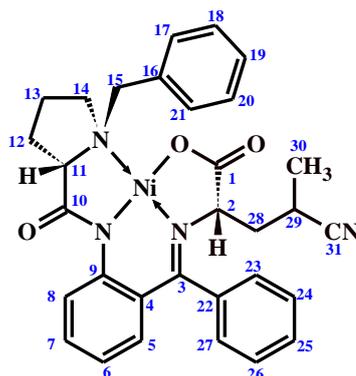
(S,R)-**5**:

R_f (Silufol, CHCl_3 -ацетон 1:1) = 0.2

MS (MALDI-TOF): m/z 1006 (M^+), 1007 ($M+H^+$)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.60 (дд, $^3J = 8.8$, $^4J = 1.0$ Гц, 1H), 8.32 (дд, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.0$ Гц, 1H), 8.05 – 8.01 (м, 2H), 7.81 (д, $^3J = 7.2$ Гц, 2H), 7.47 (т, $^3J = 7.7$ Гц, 2H), 7.41 – 7.34 (м, 2H), 7.32 – 7.23 (м, 5H), 7.21 – 7.04 (м, 8H), 6.69 – 6.61 (м, 2H), 6.58 (дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.7$ Гц, 1H), 6.47 (дд, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.6$ Гц, 1H), 6.40 – 6.34 (м, 1H), 4.38 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H), 4.36 (д, $^2J = 12.8$ Гц, 1H), 4.17 (дд, $^3J = 16.8$, 7.1 Гц, 1H), 4.00 – 3.86 (м, 2H), 3.80 (дд, $^3J = 9.4$, 3.5 Гц, 1H), 3.73 – 3.60 (м, 1H), 3.54 – 3.45 (м, 3H), 3.40 (д, $^2J = 12.9$ Гц, 1H), 3.23 (дт, $^2J = 14.3$, $^3J = 7.2$ Гц, 1H), 2.82 – 2.65 (м, 3H), 2.61 – 2.49 (м, 1H), 2.45 – 2.33 (м, 1H), 2.29 – 2.16 (м, 2H), 2.14 – 2.02 (м, 2H), 1.90 – 1.81 (м, 1H). (лит ЯМР ^1H [134])

4.5.3 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)-2-амино-4-циановалериановыми кислотами (соединения **6**)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 164 мг (0.5 ммоль) Ni_4NBF_4 в 10 мл ДМФ. В пространстве рабочего электрода растворяли 50 мг (0.1 ммоль) комплекса **GlyNi** и 15.3 мг (0.044 ммоль) азобензола. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклогуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.40 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). Цвет раствора менялся с оранжевого через коричневый до непрозрачно-чёрного. Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 11.6 Кл электричества (1.2 F/моль комплекса). Затем раствор выдерживали при потенциале рабочего электрода -1.0 В до прекращения протекания анодного тока. К полученному коричневато-чёрному раствору добавляли раствор 7 мг (0.081 ммоль) метакрилонитрила в 0.5 мл ДМФ. Спустя 15 минут добавляли 50 мкл ледяной уксусной кислоты. Полученный красный раствор выливали в воду (~30 мл) и трижды экстрагировали бензолом. Объединённые органические фракции промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученную смесь диастереомеров разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ/ацетон 5:1). Комплекс **6** получен в виде двух диастереомеров с общим выходом 42% (выход по току 34%): 13 мг (23%) и 11 мг (19%).

5: HRMS (ESI): m/z 565.1732 ($\text{M} + \text{H}^+$, 565.1744 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NiO}_3$), 587.1562 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 587.1564 вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{Na}$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.11-8.05 (м, 3H, (H-8, H-17, H-21)), 7.62-7.48 (м, 3H (H-24, H-25, H-26)), 7.39- 7.30 (м, 3H (H-18, H-20, H-27)), 7.22-7.17 (м, 1H (H-19)), 7.15 (ддд, $^3\text{J} = 8.7, 6.6$ Гц, $^4\text{J} = 2.1$ Гц, 1H (H-7)), 6.95-6.91 (м, 1H (H-23)), 6.71-6.62 (м, 2H (H-6, H-5)), 4.42 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.04 (дд, $^3\text{J} = 11.7, 3.6$ Гц, 1H (H-2)), 3.68-3.58 (м, 1H (H-13)), 3.55 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.55-3.46 (м, 2H (H-14, H-11)), 3.08-2.97 (м, 1H (H-29)),

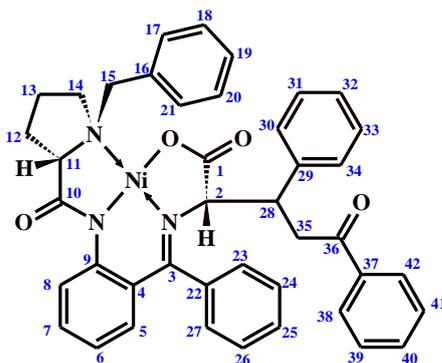
2.77-2.67 (м, 1H (H-12)), 2.59-2.49 (м, 1H (H-12')), 2.47 (ддд, $^2J = 13.3$ Гц, $^3J = 11.6, 3.8$ Гц, 1H (H-28)), 2.26-2.18 (м, 1H (H-13')), 2.12-2.03 (м, 1H (H-14')), 1.84 (ддд, $^2J = 13.3$ Гц, $^3J = 11.6, 3.6$ Гц, 1H (H-28')), 1.26 (д, $^3J = 7.1$ Гц, 3H (H-30)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ (CDC1₃ δ, м.д.): 180.51 (C-10), 178.25 (C-1), 171.78 (C-3), 142.41 (C-9), 133.60 (C-5), 133.41 (C-16), 133.07 (C-22), 132.64 (C-7), 131.63 (C-17,21), 130.59 (C-25), 129.73 (C-26), 129.50 (C-24), 129.17 (C-19), 129.12 (C-18,20), 127.35 (C-27), 127.07 (C-23), 126.43 (C-4), 123.93 (C-8), 121.05 (C-6), 120.91 (C-31), 70.35 (C-11), 68.09 (C-2), 63.39 (C-15), 57.44 (C-14), 40.91 (C-28), 30.85 (C-12), 24.43 (C-13), 22.45 (C-29), 18.79 (C-30).

5 (второй диастереомер): HRMS: m/z 565.1729 (M + H⁺, 565.1744 вычислено для C₃₁H₃₀N₄NiO₃), 587.1559 (M + Na⁺, 587.1564 вычислено для C₃₁H₃₀N₄NiO₃Na).

ЯМР 1H (CDC1₃ δ, м.д.): 8.13 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 8.08-8.03 (м, 2H (H-17, H-21)), 7.58-7.51 (м, 3H (H-24, H-25, H-26)), 7.39-7.33 (м, 2H (H-18, H-20)), 7.31-7.27 (м, 1H (H-27)), 7.23-7.18 (м, 1H (H-19)), 7.16 (ддд, $^3J = 8.7, 6.7$ Гц, $^4J = 1.9$ Гц, 1H (H-7)), 7.02-6.98 (м, 1H (H-23)), 6.67 (ддд, $^3J = 8.3, 6.7$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 6.63 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.9$ Гц, 1H (H-5)), 4.42 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 3.84 (дд, $^3J = 11.3, 3.7$ Гц, 1H (H2)), 3.74-3.60 (м, 1H (Pro)), 3.57 (д, $^2J = 12.7$ Гц, 1H (H15)), 3.54-3.44 (м, 2H (Pro)), 3.12-3.02 (м, 1H (H-29)), 2.83-2.70 (м, 2H (H-28, Pro)), 2.61-2.48 (м, 1H (Pro)), 2.30-2.21 (м, 1H (Pro)), 2.14-2.06 (м, 1H (Pro)), 1.75-1.66 (м, 1H (H-28)), 0.69 (д, $^3J = 6.9$ Гц, 3H (H-30)).

4.5.4 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,S)- и (S,R)-2-амино-5-оксо-3,5-дифенилвалериановыми кислотами (соединения 7)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 164 мг (0.5 ммоль) Vu_4NBF_4 в 10 мл ацетонитрила. В пространство рабочего электрода добавляли 30 мг (0.06 ммоль) комплекса **GlyNi** и 7.3 мг (0.04 ммоль) азобензола. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклоуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.40 В (отн. $Ag/AgCl, KCl_{(нас.)}$). Цвет раствора менялся с оранжевого через коричневый до непрозрачно-чёрного.

Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 8 Кл электричества (1.4 F/моль комплекса). Затем раствор выдерживали при потенциале рабочего электрода -1.0 В до прекращения протекания анодного тока. После этого включали магнитную мешалку и добавляли к раствору 12.5 мг (0.064 ммоль) халкона. Раствор перемешивали в течение двух часов в атмосфере аргона. Окраска раствора постепенно становилась интенсивно-красной. Спустя два часа после добавления халкона к раствору добавляли 25 мкл (0.4 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Раствор выливали в воду, три раза экстрагировали хлороформом, объединённые органические фракции промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент ацетон-хлороформ (8:1)). После упаривания растворителя в вакууме выделено 24 мг (56%) комплекса. Полученную смесь двух диастереомерных комплексов далее разделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии на стеклянной пластине (180×240 мм) с силикагелем («Merck» 60 PF254, содержание гипса 30%), элюент хлороформ:ацетон 15:1. Выделено 10 мг (2S, 28R)-7 и 7 мг (2S, 28S)-7.

Монокристаллы (2S, 28R)-7, пригодные для PCA, (красно-оранжевые призмы) были получены кристаллизацией в стеклянной ампуле из раствора в четырёххлористом углеводе методом медленной диффузии паров гексана.

HRMS (ESI): m/z 706.2210 ($M + H^+$, 706.2215 вычислено для $C_{42}H_{38}N_3NiO_4$), 728.2022 ($M + Na^+$, 728.2034 вычислено для $C_{42}H_{37}N_3NiO_4Na$).

(2S, 28R)-7:

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.31 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 8.00-7.96 (м, 2H (H-38,42)), 7.80-7.76 (м, 2H (H-17,21)), 7.55-7.22 (м, 15H (H-23, H-27, H-30, H-34, H-41, 39, H-18, H-20)), 7.18-7.12 (м, 2H (H-40, H-7)), 6.72 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.9$ Гц, 1H (H-5)), 6.67 (ддд, $^3J = 8.2$, 6.7 Гц, $^4J = 1.2$ Гц, 1H (H-6)), 4.24 (д, $^3J = 3.6$ Гц, 1H (H-2)), 4.24 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.86 (дд, $^2J = 17.6$ Гц, $^3J = 9.8$ Гц, 1H (H-35)), 3.52 (ддд, $^3J = 9.8$, 4.5, 3.6 Гц, 1H (H-28)), 3.41 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.23 (т, $^3J = 8.7$ Hz, 1H (H-11)), 2.90–2.82 (м, 1H (H-14)), 2.78 (дд, $^2J = 17.6$ Гц, $^3J = 4.5$ Гц, 1H (H-35)), 2.25–2.09 (м, 2H (H-12)), 2.01–1.92 (м, 1H (H-14)), 1.86–1.74 (м, 1H (H-13)), 1.49–1.37 (м, 1H (H-13)).

ЯМР ^{13}C -{ 1H } ($CDCl_3$ δ , м.д.): 196.97 (C-36), 180.50 (C-10), 177.82 (C-1), 171.95 (C-3), 143.31 (Ar, quat), 139.20 (Ar, quat), 136.88 (Ar, quat), 134.41 (Ar, quat), 133.85 (C-5), 133.39 (Ar, quat), 133.07 (Ar CH), 132.65 (C-7), 131.71 (C-38,42), 129.94 (Ar CH), 129.89 (Ar CH), 129.33 (Ar CH), 129.18 (Ar CH), 129.12 (Ar CH), 128.89 (C-40), 128.82 (Ar CH), 128.52 (C-18,20), 128.45 (Ar CH), 128.28 (C-17,21), 127.97 (Ar CH), 126.97 (Ar CH), 126.04 (Ar, quat),

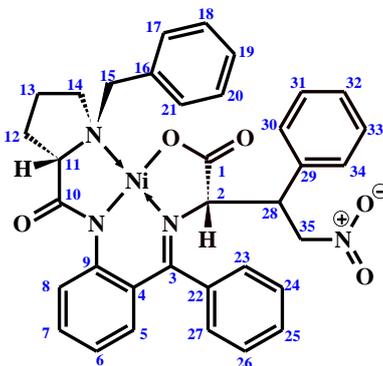
123.31 (C-8), 120.62 (C-6), 74.62 (C-2), 70.57 (C-11), 63.75 (C-15), 57.46 (C-14), 45.16 (C-28), 40.89 (C-35), 30.88 (C-12), 23.25 (C-13).

РСА: (2S, 28R)-7·H₂O, C₄₂H₃₉N₃NiO₅, fw = 724.47, моноклинная система, пространственная группа P2₁, a = 10.032(4) Å, b = 9.496(5) Å, c = 18.872(5) Å, β = 99.66(2)°, V = 1772.3(13) Å³, Z = 2, ρ_{calcd} = 1.358 г·см⁻³, μ = 0.598 мм⁻¹

(2S, 28S)-7:

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.26 (дд, ³J = 8.7 Гц, ⁴J = 1.1 Гц, 1H (H-8)), 8.11-8.06 (м, 2H (H-38,42)), 7.93-7.88 (м, 2H (H-17,21)), 7.55-7.33 (м, 6H (Ar)), 7.33-7.27 (м, 2H (Ar)), 7.19-6.99 (м, 6H (Ar)), 6.96-6.90 (м, 2H (Ar)), 6.59 (ддд, ³J = 8.2 Гц, 7.0, ⁴J = 1.1 Гц, 1H (H-6)), 6.46 (дд, ³J = 8.2 Гц, ⁴J = 1.7 Гц, 1H (H-5)), 5.75-5.71 (м, 1H (H-27)), 5.20 (ддд, ³J = 9.0 Гц, 8.1 Гц, 4.6 Гц, 1H (H-28)), 4.41 (д, ²J = 12.7 Гц, 1H (H-15)), 4.13 (д, ³J = 8.1 Гц, 1H (H-2)), 4.11 (дд, ²J = 17.8 Гц, ³J = 4.6 Гц, 1H (H-35)), 3.89-3.76 (м, 1H (Pro)), 3.71 (дд, ²J = 17.6 Гц, ³J = 9.0 Гц, 1H (H-35)), 3.62-3.55 (м, 1H (Pro)), 3.51 (д, ²J = 12.7 Гц, 1H (H-15)), 3.49 (дд, ³J = 10.1, 7.0 Гц, 1H (Pro)), 2.96-2.85 (м, 1H (Pro)), 2.68-2.55 (м, 1H (Pro)), 2.29-2.12 (м, 2H (Pro)).

4.5.5 Синтез комплекса основания Шиффа (S)-BPB с (S,R)-2-амино-4-нитро-3-фенилмасляной кислотой (соединение 8)



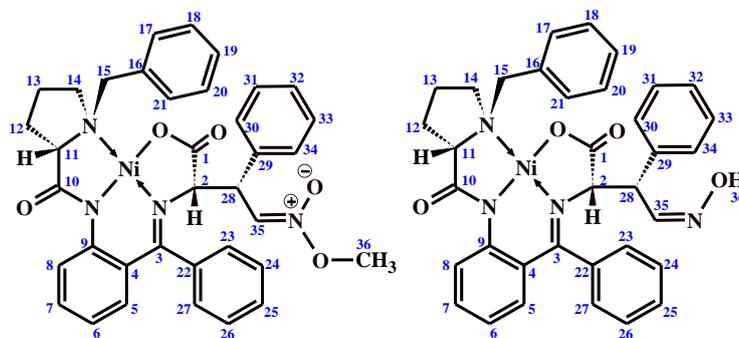
В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 164 мг (0.5 ммоль) Вu₄NBF₄ в 10 мл ацетонитрила. В пространство рабочего электрода добавляли 40 мг (0.08 ммоль) комплекса **GlyNi** и 8.1 мг (0.044 ммоль) азобензола. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклоуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным –1.40 В (отн. Ag/AgCl, KCl_(нас.)). Цвет раствора менялся с оранжевого через коричневый до непрозрачно-чёрного. Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 8.4 Кл электричества (1.1 F/моль комплекса). Затем раствор выдерживали при потенциале рабочего электрода –1.0 В до прекращения протекания анодного тока. После этого включали магнитную мешалку и добавляли к смеси раствор 12 мг (0.081 ммоль) β-нитростирола в 0.5 мл

ацетонитрила. Раствор мгновенно просветлел и стал красным. Затем к раствору добавляли 50 мкл (0.83 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Раствор выливали в воду, три раза экстрагировали хлороформом, объединённые органические фракции промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент ацетон-хлороформ (1:10)). После упаривания растворителя в вакууме выделено 32 мг комплекса (62%) в виде двух диастереомерных (2S, 28R)- и (2S, 28S)-комплексов в соотношении 5:1.

(2S,28R):

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.28 (дд, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 7.99 – 7.94 (м, 2H(H-17,21)), 7.65 – 7.59 (м, 3H (Ar)), 7.58 – 7.51 (м, 3H (Ar)), 7.38 – 7.27 (м, 5H (Ar)), 7.22 – 7.08 (м, 3H (Ar)), 6.74 (дд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, 2.0 Гц, 1H (H-5)), 6.69 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, 6.7 Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 4.89 (дд, $^2\text{J} = 13.4$ Гц, $^3\text{J} = 9.1$ Гц, 1H (H-35)), 4.38 (дд, $^2\text{J} = 13.4$ Гц, $^3\text{J} = 5.9$ Гц, 1H (H-35)), 4.29 (д, $^3\text{J} = 3.6$ Гц, 1H (H-2)), 4.18 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (Bn H-15)), 3.57 (ддд, $^3\text{J} = 9.1, 5.9, 3.6$ Гц, 1H (H-28)), 3.41 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.23 (дд, $^3\text{J} = 9.4, 7.9$ Гц, 1H (H-11)), 2.86 (ддд, $^2\text{J} = 11.3$ Гц, $^3\text{J} = 6.3, 5.1$ Гц, 1H (Pro)), 2.25 – 2.05 (м, 2H (Pro)), 1.93 (ддд, $^2\text{J} = 11.0$ Гц, $^3\text{J} = 8.5, 6.9$ Гц, 1H (Pro)), 1.86 – 1.74 (м, 1H (Pro)), 1.51 – 1.41 (м, 1H (Pro)).

4.5.6 Синтез нитронового эфира **9** и комплекса основания Шиффа (S)-BPB с (S,R)-2-амино-4-гидроксиимино-3-фенилмасляной кислотой (соединение **10**)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 164 мг (0.5 ммоль) Ni_4NBF_4 в 10 мл диметилформаида. В пространство рабочего электрода добавляли 30 мг (0.06 ммоль) комплекса **GlyNi** и 8.6 мг (0.047 ммоль) азобензола. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклоуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.40 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 10 Кл электричества (1.7 F/моль комплекса). Затем раствор выдерживали при потенциале

рабочего электрода -1.0 В до прекращения протекания анодного тока. После этого включали магнитную мешалку и добавляли раствор 10 мг (0.067 ммоль) β -нитростирола в 0.5 мл диметилформамида. Окраска раствора мгновенно изменялась на тёмно-красную. Затем к реакционной смеси добавляли 30 мкл (0.3 ммоль) диметилсульфата и оставляли смесь на ночь. Полученный раствор выливали в воду (~ 20 мл), продукты трижды экстрагировали бензолом. Объединённые эфирные фракции промывали водой три раза и сушили безводным сульфатом натрия, после чего упаривали в вакууме и хроматографировали (элюент хлороформ/ацетон $4 : 1$). Получено две фракции: комплекс (2S, 28R)-**9** (18 мг, 45%) и комплекс (2S, 28R)-**10** (2.5 мг, 7%). Соединение (2S, 28R)-**10** может быть получено с выходом 52% без выделения нитронового эфира **9** при нагревании органической фракции после экстракции при 60°C в течение двух часов и последующей хроматографической очистки.

(2S, 28R)-**9**:

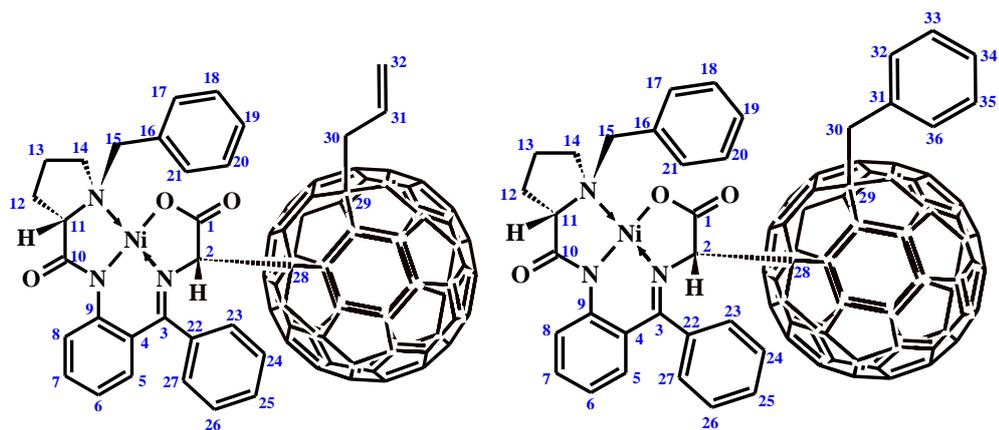
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.26 (дд, $^3\text{J} = 8.7$, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), $8.07 - 8.03$ (м, 2H (H-17,21)), $7.52 - 7.47$ (м, 2H (Ar)), $7.34 - 7.29$ (м, 2H (Ar)), 7.21 (д, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, 1H (H-35)), $7.18 - 7.08$ (м, 5H (Ar)), $6.71 - 6.61$ (м, 4H (Ar)), 6.58 (дд, $^3\text{J} = 8.2$ Гц, $^4\text{J} = 1.7$ Гц, 1H (H-5)), 4.84 (дд, $^3\text{J} = 8.7$, 6.0 Гц, 1H (H-28)), 4.46 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 4.22 (д, $^3\text{J} = 6.0$ Гц, 1H (H-2)), 3.79 (с, 3H (H-36)), 3.61 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), $3.59 - 3.51$ (м, 2H (Pro)), 3.49 (дд, $^3\text{J} = 10.5$, 6.5 Гц, 1H (H-11)), $2.95 - 2.84$ (м, 1H (Pro)), $2.63 - 2.50$ (м, 1H (Pro)), $2.22 - 2.10$ (м, 2H (Pro)).

(2S, 28R)-**10**:

HRMS (ESI): m/z 631.1842 ($\text{M}+\text{H}^+$, 631.1850 вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{NiO}_4$), 653.1663 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 653.1669 вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NiO}_4\text{Na}$)

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.27 (д, $^3\text{J} = 9.3$ Гц, 1H (H-35)), 8.21 (дд, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), $8.05 - 8.01$ (м, 2H (H-17,21)), 7.99 (с, 1H (H-36)), $7.53 - 7.08$ (м, 11H (Ar)), $6.80 - 6.76$ (м, 1H (Ar)), 6.66 (ддд, $^3\text{J} = 8.6$ Гц, 6.7 Гц, $^4\text{J} = 1.2$ Гц, 1H (H-6)), $6.63 - 6.59$ (м, 3H (Ar)), 4.43 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.29 (д, $^3\text{J} = 4.4$ Гц, 1H (H-2)), 3.99 (дд, $^3\text{J} = 9.3$, 4.4 Гц, 1H (H-28)), 3.60 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), $3.55 - 3.32$ (м, 3H (H-11, H-13, H-14)), $2.96 - 2.85$ (м, 1H (H-12)), $2.57 - 2.45$ (м, 1H (H-12)), $2.15 - 1.97$ (м, 2H (H-14, H13)).

4.5.7 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S,^{f,t}C)- и (S,^{f,t}A)- α -фуллерензамещёнными аминокислотами (соединения **11** и **12**)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 480 мг (1.5 ммоль) Bu_4NBF_4 в 10 мл о-дихлорбензола. В пространство рабочего электрода добавляли 8 мг (0.044 ммоль) азобензола и 40 мг (0.081 ммоль) комплекса **GlyNi**. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклоуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.55 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). В ходе электролиза раствор в катодном пространстве темнел и приобретал тёмный жёлто-коричневый цвет. Электролиз останавливали, когда через раствор было пропущено 8.0 Кл электричества (1.02 F/моль комплекса). После электролиза в катодное пространство добавляли продутый аргоном раствор 60 мг (0.083 ммоль) фуллерена C_{60} в 3 мл о-дихлорбензола. Сразу же после добавления фуллерена раствор стал непрозрачно-чёрным, в тонком слое окрашенным в зелёный цвет. Спустя 5 мин к реакционной смеси добавляли 100 мкл бромистого аллила (0.6 ммоль) для получения **11** или бромистого бензила (0.8 ммоль) для получения **12**, раствор оставляли на ночь. Затем раствор пропускали через слой силикагеля на стеклянном фильтре (диаметр 70 мм, толщина слоя силикагеля 50 мм). Дихлорбензол, остатки C_{60} и азобензола, а также гидразобензол элюировали гексаном. Адсорбированный на силикагеле фуллеренсодержащий комплекс элюировали смесью ацетон/хлороформ 1 : 5. Полученную фракцию (красновато-коричневого цвета) дополнительно очищали методом колоночной хроматографии (элюент ацетон/хлороформ 1 : 10). После упаривания растворителя получали 37 мг (37%) комплекса **11** или 42 мг (40%) комплекса **12** в виде смеси (S,^{f,t}C)- и (S,^{f,t}A)-диастереомеров (соотношение 1.5 : 1 для **11** и 2 : 1 для **12**). Комплекс **12** далее разделяли на препаративном хроматографе Agilent 1100 на колонке Cosmosil Buckyprep 10×250 мм, элюент толуол/гексан/ацетонитрил 33 : 60 : 7. Первым элюируется основной

(S, ^{f,t}C)-изомер, вторым - (S, ^{f,t}A)-изомер. Получено 25 мг (S, ^{f,t}C)-изомера и 12 мг (S, ^{f,t}A)-изомера **12**.

11:

UV-Vis: основной изомер: λ_{\max} 695, 618 (sh.), 541, 444, 334, 286

минорный изомер: λ_{\max} 693, 623 (sh.), 541, 446, 334, 286

MS(MALDI-TOF, матрица DCTB): m/z 1258.15 (M+H⁺, вычислено для C₉₀H₃₀N₃NiO₃ 1258.164).

(S, ^{f,t}C)-12:

HRMS (ESI): m/z 1330.1623 (1330,1611 вычислено для M+Na), 1346.1369 (1346,1350 вычислено для M+K)

UV-Vis: λ_{\max} 694, 620 (sh.), 551 (sh.), 443, 331, 284

ЯМР ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , м.д.): 8.47 (д, ³J = 8.8 Гц, 1H (H-8)), 8.24 – 8.19 (м, 2H (H-17,21)), 7.68 – 7.56 (м, 4H (Ar)), 7.48 – 7.42 (м, 1H (H-23)), 7.35 – 7.29 (м, 4H (Ar)), 7.28 – 7.23 (м, 2H (H-32,36)), 7.16 – 7.08 (м, 2H (H-7,19)), 6.83 – 6.76 (м, 1H (H-5)), 6.72 – 6.66 (м, 1H (H-6)), 6.58 (с, 1H (H-27)), 5.53 (с, 1H (H-2)), 4.66 (д, ²J = 12.4 Гц, 1H (H-15)), 4.38 (д, ²J = 12.8 Гц, 1H (H-30)), 4.13 (д, ²J = 12.8 Гц, 1H (H-30)), 4.06 – 3.95 (м, 1H (H-14)), 3.63 (д, ²J = 12.6 Гц, 1H (H-15)), 3.52 (дд, ³J = 9.1, 8.5 Гц, 1H (H-11)), 3.29 – 3.17 (м, 1H (H-14)), 2.80 – 2.68 (м, 1H (H-12)), 2.56 – 2.43 (м, 2H (H-12,13)), 2.11 – 1.99 (м, 1H (H-13)).

ЯМР ¹³C-{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 180.27 (C-10), 175.97 (C-1), 174.13 (C-3), 157.43, 154.15, 152.55, 150.15, 149.03, 148.76, 148.41, 148.20, 147.45, 147.33, 147.21, 147.20, 147.06, 146.77, 145.77, 145.68, 145.46, 145.10, 144.82, 144.80, 144.71, 144.67, 144.55, 144.50, 144.37, 144.32, 144.18, 144.12, 144.02 (C-9), 143.95, 143.79, 143.60, 143.43, 143.39, 143.29, 143.26, 142.98, 142.85, 142.77, 142.58, 142.42, 142.36, 142.20, 141.91, 141.89, 141.13, 139.71, 138.53, 137.67, 135.67 (C-34), 134.85 (C-5), 133.81 (C-16), 133.58, 133.52, 132.70, 132.64, 131.74, 131.58 (C-17,21), 131.37 (C-32,36), 130.27, 130.24, 129.89, 129.27, 129.13, 128.86 (C-19), 128.53, 128.46, 128.30, 128.22, 127.29, 127.20, 125.89 (C-4), 122.72 (C-8), 121.67, 120.75 (C-6), 80.54 (C-2), 71.58 (C-11), 64.63 (C-15), 62.21 (C-28), 60.91 (C-29), 58.37 (C-14), 50.00 (C-30), 31.55 (C-12), 29.85 (C-13)

(S, ^{f,t}A)-12:

UV-Vis: λ_{\max} 696, 623 (sh.), 543, 444, 330, 282

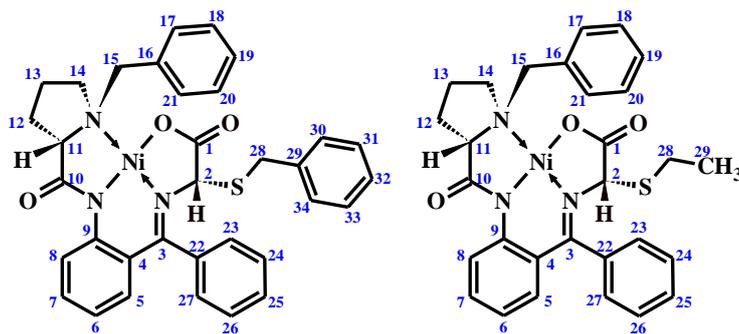
MS(ESI-MS): m/z 1330.1620 (1330,1611 вычислено для M+Na), 1346.1366 (1346,1350 вычислено для M+K)

ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ , м.д.): 8.36 (д, ³J = 8.3 Гц, 1H (H-8)), 8.19 (д, ³J = 7.5 Hz, 2H (H-17,21)), 7.74 (д, ³J = 8.0 Гц, 1H (H-27)), 7.69 (т, ³J = 7.7 Гц, 1H (26)), 7.63 – 7.52 (м, 3H (H-32,36,25)), 7.40 – 7.28 (м, 6H (H-18,20,33,35,34,24)), 7.14 – 7.07 (м, 2H (H-7,19)), 6.93

(д, $^3J = 7.1$ Гц, 1H (H-23)), 6.81 (д, $^3J = 9.2$ Гц, 1H (H-5)), 6.69 (т, $^3J = 7.5$ Гц, 1H (H-6)), 5.74 (с, 1H (H-2)), 4.57 (д, $^2J = 12.4$ Гц, 1H (H-15)), 4.31 (д, $^2J = 12.8$ Гц, 1H (H-30)), 3.70 – 3.63 (м, 1H (H-14)), 3.58 – 3.51 (м, 2H (H-15,30)), 3.45 (т, $^3J = 7.8$ Гц, 1H (H-11)), 2.68 – 2.53 (м, 2H (H-12,13)), 2.50 – 2.40 (м, 1H (H-12)), 2.33 – 2.26 (м, 1H (H-14)), 1.91 – 1.80 (м, 1H (H-13)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 180.23 (C-10), 175.09 (C-1), 166.27 (C-3), 156.34, 152.27, 149.22, 148.87, 148.52, 148.23, 148.23, 147.09, 147.02, 146.92, 146.86, 145.58, 144.95, 144.56, 144.47, 144.31, 144.22, 144.05, 143.91, 143.87, 143.78 (C-9), 143.30, 143.10, 142.96, 142.63, 142.32, 142.06, 141.88, 141.69, 140.83, 139.64, 139.51, 135.18 (C-31), 134.62 (C-5), 133.79 (C-22), 133.56 (C-16), 133.26 (C-7), 131.51 (C-23), 131.37 (C-17,21), 131.09 (C-32,36), 130.64 (C-25), 128.89 (C-26), 128.67 (C-19), 128.17 (C-27), 128.10 (C-24), 127.17, 126.05 (C-4), 122.50 (C-8), 120.45 (C-6), 78.95 (C-2), 71.30 (C-11), 64.37 (C-15), 61.30 (C-28), 60.33 (C-29), 57.88 (C-14), 49.88 (C-30), 31.55 (C-12), 23.28 (C-13)

4.5.8 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S)-бензилсульфанилглицином и (S)-этилсульфанилглицином (соединения **13** и **14**)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 500 мг (1.5 ммоль) VCl_4 в 10 мл диметилформамида. В пространство рабочего электрода добавляли 150 мг (0.3 ммоль) комплекса **GlyNi** и 35 мг (0.19 ммоль) азобензола. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклоуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.40 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 32 Кл электричества (1.1 F/моль комплекса). Затем раствор выдерживали при потенциале рабочего электрода -1.0 В до прекращения протекания анодного тока. После этого включали магнитную мешалку и добавляли к полученному чёрному раствору 45 мг (0.3 ммоль) бензилтиоцианата (для получения **13**) или 40 мкл (0.47 ммоль) этилтиоцианата (для получения **14**). Раствор постепенно светлел и становился оранжево-красным. Через

20 минут после добавления роданида раствор выливали в воду, три раза экстрагировали хлороформом. Объединённые органические фракции промывали три раза водой, после чего сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент ацетон-хлороформ (1:7)). После упаривания растворителя в вакууме выделено 116 мг комплекса **13** (62%) или 118 мг комплекса **14** (70%).

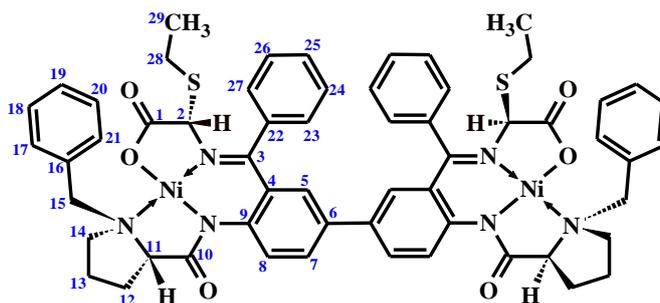
13: HRMS (ESI): m/z 620.1510 ($M+H^+$, вычислено для $C_{34}H_{32}N_3NiO_3S$ 620.1517), 642.1325 ($M+Na^+$, вычислено для $C_{34}H_{31}N_3NiO_3SNa$ 642.1337)

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.10 – 8.04 (м, 3H (H-8,17,21)), 7.41 – 7.30 (м, 5H (Ar)), 7.24 – 7.08 (м, 8H (Ar)), 7.05 – 7.01 (м, 1H (H-23)), 6.67 – 6.62 (м, 2H (H-5,6)), 4.41 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.31 (с, 1H (H-2)), 4.00 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-28)), 4.03 – 3.91 (м, 1H (Pro)), 3.86 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-28)), 3.60 – 3.54 (м, 1H (Pro)), 3.54 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.45 (дд, $^3J = 11.1, 5.6$ Гц, 1H (Pro H-11)), 2.80 – 2.70 (м, 1H (Pro)), 2.58 – 2.45 (м, 1H (Pro)), 2.23 – 2.13 (м, 1H (Pro)), 2.12 – 2.03 (м, 1H (Pro)).

14: ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.10 – 8.04 (м, 3H (H-8,17,21)), 7.52 – 7.43 (м, 3H (H-24,25,26)), 7.40 – 7.34 (м, 2H (H-18,20)), 7.25 – 7.18 (м, 2H (H-19,27)), 7.18 – 7.10 (м, 2H (H-7,23)), 6.72 – 6.63 (м, 2H (H-5,6)), 4.41 (д, $^2J = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 4.37 (с, 1H (H-2)), 4.00 – 3.86 (м, 1H (H-14)), 3.58 – 3.51 (м, 2H (H-13,15)), 3.46 (дд, $^3J = 11.1, 5.6$ Hz, 1H (H-11)), 2.85 – 2.69 (м, 3H (2H-28,H-12)), 2.58 – 2.46 (м, 1H (H-12)), 2.24 – 2.14 (м, 1H (H-14)), 2.11 – 2.02 (м, 1H (H-13)), 0.97 (т, $^3J = 7.4$ Hz, 3H (H-29)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 180.79 (C-10), 176.91 (C-1), 172.36 (C-3), 142.89 (C-9), 133.54, 133.46, 133.26, 132.69 (C-7), 131.71 (C-17,21), 129.93 (C-25), 129.12 (C-19), 129.06 (C-18,20), 128.81, 128.69, 128.55, 126.97 (C-27), 126.51 (C-4), 124.24 (C-8), 120.99 (C-6), 70.53 (C-11), 68.76 (C-2), 63.19 (C-15), 57.60 (C-13), 30.98 (C-12), 26.56 (C-28), 23.95 (C-14), 14.13 (C-29).

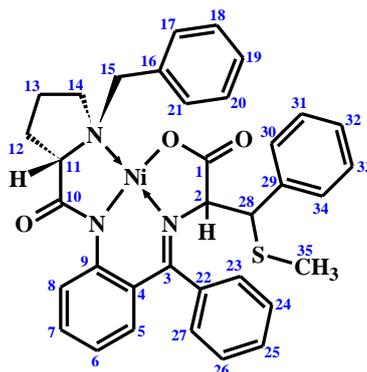
4.5.9 Синтез димеров комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S)-этилсульфанилглицином со связью Ar-Ar' (соединение **15**)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 164 мг (0.5 ммоль) Cu_4NBF_4 в 10 мл ацетонитрила. В пространство рабочего электрода добавляли 50 мг (0.09 ммоль) комплекса **14**, в пространство вспомогательного электрода – 50 мкл воды. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклоуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным +1.50 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 10 Кл электричества (1.2 F/моль комплекса). Затем раствор выливали в воду, три раза экстрагировали хлороформом. Объединённые органические фракции промывали водой, после чего сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент – этанол/гексан 9:1). После упаривания растворителя в вакууме выделено 27 мг комплекса **15** (55 %).

15: ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.09 – 8.05 (м, 4H (H-17,21)), 7.99 (д, $^3\text{J} = 9.1$ Гц, 2H (H-8)), 7.53 – 7.48 (м, 2H (C-25)), 7.46 – 7.41 (м, 4H (H-24,26)), 7.39 – 7.34 (м, 4H (H-18,20)), 7.23 – 7.18 (м, 2H (H-19)), 7.10 – 7.07 (м, 2H (H-27)), 7.02 – 6.98 (м, 2H (H-23)), 6.87 (дд, $^3\text{J} = 9.0$, $^4\text{J} = 2.2$ Гц, 2H (H-7)), 6.39 (д, $^4\text{J} = 2.1$ Гц, 2H (H-5)), 4.40 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 2H (H-15)), 4.30 (с, 2H (H-2)), 4.00 – 3.86 (м, 2H (H-14)), 3.61 – 3.54 (м, 2H (H-13)), 3.50 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 2H (H-15)), 3.45 (дд, $^3\text{J} = 11.1$, 5.6 Гц, 2H (H-11)), 2.86 – 2.69 (м, 6H (2H-28, H-12)), 2.61 – 2.48 (м, 2H (H-12)), 2.27 – 2.19 (м, 2H (H-14)), 2.13 – 2.03 (м, 2H (H-13)), 0.98 (т, $^3\text{J} = 7.4$ Гц, 6H (H-29)).

4.5.10 Синтез диастереомерных комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с 2-амино-3-метилсульфанил-3-фенилпропионой кислотой (соединения **16**)



В ячейку с разделённым электродным пространством помещали раствор 200 мг (0.6 ммоль) Bu_4NBF_4 в 10 мл ацетонитрила. В пространство рабочего электрода добавляли 80 мг (0.16 ммоль) комплекса **GlyNi** и 19 мг (0.1 ммоль) азобензола. Раствор продували аргоном. Электролиз проводили в потенциостатическом режиме, рабочим электродом служила пластина из стеклоуглерода, вспомогательным электродом – стальная проволока. Потенциал рабочего электрода устанавливали равным -1.40 В (отн. Ag/AgCl , $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$). Электролиз остановили, когда через раствор было пропущено 17 Кл электричества (1.1 F/моль комплекса). Затем раствор выдерживали при потенциале рабочего электрода -1.0 В до прекращения протекания анодного тока. После этого включали магнитную мешалку и добавляли к полученному чёрному раствору 24 мг (0.16 ммоль) бензилтиоцианата. Раствор постепенно светлел и становился оранжево-красным. Через 20 минут к раствору добавляли 100 мкл (1.6 ммоль) йодистого метила, после чего оставляли на ночь. Затем смесь выливали в 20 мл 0.1 М водного раствора гидроксида натрия и через 5 минут экстрагировали бензолом. Объединённые бензольные фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент – хлороформ/ацетон 10:1). В результате были получены три фракции диастереомерных комплексов **16** (22 мг, 10 мг и 33 мг, общий выход 64%).

Основной диастереомер, (2S, 28S)-**16**:

HRMS (ESI): m/z 634.1667 ($\text{M}+\text{H}^+$, вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{NiO}_3\text{S}$ 634.1663)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.26 (д, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, 1H (H-8)), 8.04 – 8.01 (м, 2H (H-17,21)), 7.60 – 7.48 (м, 2H (H-25,26)), 7.45 – 7.38 (м, 6H (H-30,34,31,33,32,24)), 7.34 – 7.30 (м, 1H (H-27)), 7.29 – 7.23 (м, 2H (H-18,20)), 7.16 – 7.08 (м, 2H (H-7,19)), 6.75 – 6.70 (м, 1H (H-23)), 6.68 – 6.60 (м, 2H (H-5,6)), 4.45 (д, $^3\text{J} = 3.8$ Гц, 1H (H-2)), 4.28 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.81 (д, $^3\text{J} = 3.8$ Гц, 1H (H-28)), 3.38 (д, $^2\text{J} = 12.6$ Гц, 1H (H-15)), 3.30 (дд, $^3\text{J} = 9.1, 8.1$

Гц, 1H (H-11)), 3.10 – 3.02 (м, 1H (H-14)), 2.40 – 2.24 (м, 2H (2H-13)), 2.20 – 2.11 (м, 1H (H-12)), 2.07 – 1.99 (м, 1H (H-14)), 1.59 – 1.53 (м, 3H (H-35,12)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 δ , м.д.): 180.57 (C-10), 176.29 (C-1), 172.23 (C-3), 143.31 (C-9), 137.94 (C-29), 134.26 (C-22), 133.85 (C-5), 133.54 (C-16), 132.80 (C-7), 131.63 (C-17,21), 130.06 (C-30,34), 130.02 (C-25), 129.40 (C-26), 129.09 (C-31,33), 128.99 (C-24), 128.85 (C-18,20), 128.84 (C-19), 128.48 (C-32), 128.41 (C-23), 127.60 (C-27), 126.05 (C-4), 123.20 (C-8), 120.60 (C-6), 73.78 (C-2), 70.79 (C-11), 63.87 (C-15), 57.68 (C-14), 54.97 (C-28), 31.02 (C-13), 23.31 (C-12), 15.85 (C-35).

Другие диастереомеры **16**.

Фракция 1 ((2R)-диастереомер):

HRMS (ESI): m/z 634.1663 ($\text{M}+\text{H}^+$, вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{NiO}_3\text{S}$ 634.1663)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.45 (д, $^3\text{J} = 8.1$ Гц, 1H (H-8)), 7.66 – 7.02 (м, 16H (Ar)), 6.81 (дд, $^3\text{J} = 8.3$, 1.8 Гц, 1H (H-5)), 6.76 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$, 6.8, $^4\text{J} = 1.0$ Гц, 1H (H-6)), 4.46 (д, $^3\text{J} = 3.7$ Гц, 1H (H-2)), 3.82 (д, $^3\text{J} = 3.7$ Гц, 1H (H-28)), 3.81 – 3.75 (м, 1H (Pro)), 3.61 (д, $^2\text{J} = 14.0$ Гц, 1H (H-15)), 3.46 (д, $^2\text{J} = 14.0$ Гц, 1H (H-15)), 3.34 (дд, $^3\text{J} = 9.6$, 3.2 Гц, 1H (H-11)), 2.55 – 2.44 (м, 1H (Pro)), 2.18 – 2.06 (м, 1H (Pro)), 1.88 – 1.79 (м, 1H (Pro)), 1.54 (с, 3H (H-35)), 1.42 – 1.32 (м, 1H (Pro)), 1.28 – 1.17 (м, 1H (Pro)).

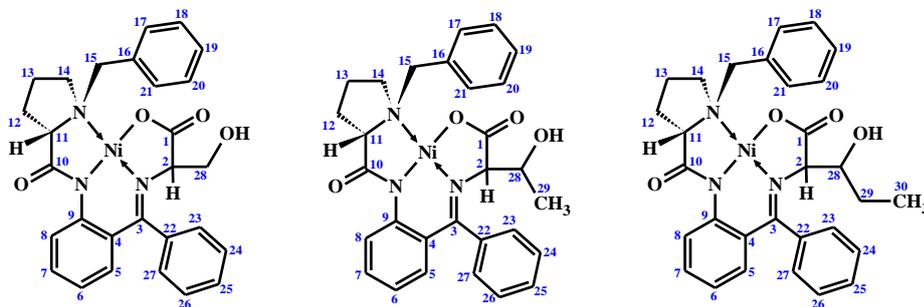
Фракция 2 ((2S, 28R)-диастереомер):

HRMS (ESI): m/z 634.1666 ($\text{M}+\text{H}^+$, вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{NiO}_3\text{S}$ 634.1663)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.22 (д, $^3\text{J} = 8.5$ Гц, 1H (H-8)), 8.09 – 8.03 (м, 2H (H-17,21)), 7.59 – 7.48 (м, 3H (Ar)), 7.35 – 7.28 (м, 3H (Ar)), 7.20 – 7.11 (м, 5H (Ar)), 6.99 – 6.94 (м, 1H (H-27)), 6.83 – 6.77 (м, 2H (Ar)), 6.68 – 6.63 (м, 2H (Ar)), 4.49 (д, $^2\text{J} = 12.8$ Гц, 1H (H-15)), 4.30 (д, $^3\text{J} = 4.0$ Гц, 1H (H-2)), 4.0 (д, $^3\text{J} = 3.7$ Гц, 1H (H-28)), 3.69 – 3.63 (м, 1H (Pro)), 3.61 (д, $^2\text{J} = 12.8$ Гц, 1H (H-15)), 3.54 – 3.37 (м, 2H (Pro)), 3.03 – 2.92 (м, 1H (Pro)), 2.56 – 2.43 (м, 1H (Pro)), 2.20 – 2.12 (м, 1H (Pro)), 2.06 – 1.95 (м, 4H (3H-35, 1HPro)).

4.6 Электросинтез комплексов β-гидрокси-α-аминокислот

4.6.1 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (2R)-серином, (2R, 3S)- и (2S, 3R)-треонином, (2R, 3S)- и (2S, 3R)-этилсерином ((2R)-**17**, (2R,28S)-**18**, (2S, 28R)-**18** и (2R,28S)-**19** и (2S,28R)-**19**). (общая методика)



В двухэлектродную ячейку с неразделённым электродным пространством объемом 100 мл (рабочий электрод – пластина из стеклоуглерода площадью 300 мм², вспомогательный электрод – платиновая пластина, размером 100 мм²) помещали раствор 900 мг (16 ммоль) гидроксида калия в 30 мл спирта (метанол для получения **17**, этанол – для **18** и н-пропанол – для **19**). Раствор продували аргоном. В полученной смеси растворяли при перемешивании в токе аргона 200 мг (0.4 ммоль) комплекса **GlyNi**. Электролиз проводили в гальваностатическом режиме (при плотности тока $J=5$ мА/см²) в течение 2,5 ч в токе аргона при перемешивании магнитной мешалкой (пропускают 135 Кл электричества, 3.5 F/моль комплекса). Раствор после электролиза перемешивали 2 часа, после чего добавляли 1 мл (16 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Раствор выливали в 80 мл воды и экстрагировали хлороформом (3 x 30 мл). Объединённые органические фракции промывали водой и упаривали на роторном испарителе. Сухой остаток (смесь диастереомеров) хроматографически разделяли на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ/ацетон 5:1), выделяя две фракции. После упаривания растворителя и высушивания комплексов в вакууме над оксидом фосфора (V) получали:

186 мг (88%) (R)-**17** и 20 мг (9%) (S)-**17**;

196 мг (95%) (2R, 28S)-**18**, 10 мг (5%) (2S, 28R)-**18**;

176 мг (83%) (2R, 28S)-**19**, 36 мг (17%) (2S, 28R)-**19**.

(R)-**17**:

HRMS (ESI): m/z 528.1426 ($M+H^+$, вычислено для $C_{28}H_{28}N_3NiO_4$: 528.1432); 550.1252 ($M+Na^+$, вычислено для $C_{28}H_{27}N_3NiO_4Na$: 550.1252).

ЯМР ¹H (CDCl₃ δ, м.д.): 8.49 (дд, ³J = 8.7, ⁴J = 1.1 Гц, 1H (H-8)), 8.10 – 8.05 (м, 2H (H-17,21)), 7.60 – 7.43 (м, 6H (18,19,20,24,25,26)), 7.26 (ддд, ³J = 8.7, 6.8, ⁴J = 1.8 Гц, 1H (H-7)), 7.22 – 7.18 (м, 1H (H-27)), 7.09 – 7.04 (м, 1H (H-23)), 6.77 (дд, J = 8.3, 1.8 Гц, 1H (H-5)), 6.70 (ддд, ³J = 8.3, 6.8, ⁴J = 1.2 Гц, 1H (H-6)), 4.45 (д, ²J = 13.0 Гц, 1H (H-15)), 4.18 – 4.09 (м, 1H

(H-14)), 3.94 (дд, $^3J = 7.3$, 4.6 Гц, 1H (H-2)), 3.76 (ддд, $^2J = 10.1$, $^3J = 7.3$, 3.6 Гц, 1H (H-28)), 3.63 (дд, $^3J = 9.6$, 4.3 Гц, 1H (H-11)), 3.62 – 3.57 (м, 1H (H-28)), 3.55 (д, $^2J = 13.0$ Гц, 1H (H-15)), 2.86 (дд, $^3J = 8.8$, 3.6 Гц, 1H (OH)), 2.66 – 2.54 (м, 2H (H-13,14)), 2.31 – 2.15 (м, 2H (H-12)), 1.99 – 1.89 (м, 1H (H-13)). (лит ЯМР 1H [121])

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 182.26, 179.52, 172.90, 143.10, 134.05, 133.94, 133.80, 132.86, 131.74, 130.03, 129.40, 129.27, 128.96, 128.63, 128.33, 126.67, 125.84, 123.94, 120.91, 71.27, 69.42, 64.50, 62.28, 59.01, 30.68, 23.50.

(2R, 28S)-**18**:

HRMS (ESI): m/z 542.1570 ($M+H^+$, вычислено для $C_{29}H_{30}N_3NiO_4$: 542.1589); 564.1401 ($M+Na^+$, вычислено для $C_{29}H_{29}N_3NiO_4Na$: 564.1408).

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.47 (дд, $^3J = 8.8$, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 7.86 – 7.83 (м, 2H (H-17,21)), 7.55 – 7.40 (м, 6H (H-18,19,20,24,25,26)), 7.28 (ддд, $^3J = 8.8$, 6.9, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-7)), 7.25 – 7.20 (м, 1H (H-27)), 7.12 – 7.06 (м, 1H (H-23)), 6.85 (дд, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-5)), 6.74 (ддд, $^3J = 8.3$, 6.9, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 4.72 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 4.07 (д, $^3J = 5.2$ Гц, 1H (H-2)), 3.99 (ддд, $^2J = 11.1$, $^3J = 6.8$, 4.0 Гц, 1H (H-14)), 3.90 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 3.81 – 3.72 (м, 1H, (H-28)), 3.59 (дд, $J = 10.0$, 4.5 Гц, 1H (H-11)), 3.62 – 3.56 (м, 1H (OH)), 2.76 – 2.61 (м, 1H (H-13)), 2.53 (ддд, $^2J = 11.1$, $^3J = 9.6$, 6.2 Гц, 1H (H-14)), 2.29 – 2.20 (м, 1H (H-12)), 2.13 – 2.01 (м, 1H (H-12)), 1.91 – 1.80 (м, 1H (H-13)), 1.70 (д, $^3J = 6.3$ Гц, 3H (H-29)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 182.33, 179.44, 173.83, 142.96, 134.19, 134.00, 132.88, 132.66, 131.89, 130.13, 129.34, 129.17, 128.84, 126.56, 125.91, 124.16, 121.07, 74.07, 68.96, 68.81, 61.99, 57.60, 30.90, 23.64, 19.39.

(2R, 28S)-**19**:

ЯМР 1H ($CDCl_3$ δ , м.д.): 8.49 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^4J = 0.9$ Гц, 1H (H-8)), 7.87 – 7.81 (м, 2H (H-17,21)), 7.52 – 7.39 (м, 6H (H-18,20,19,24,25,26)), 7.26 (ддд, $^3J = 8.7$, 6.9 Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-7)), 7.23 – 7.19 (м, 1H (H-27)), 7.09 – 7.02 (м, 1H (H-23)), 6.83 (дд, $^3J = 8.3$, 1.6 Гц, 1H (H-5)), 6.72 (ддд, $^3J = 8.2$, 7.0 Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 4.63 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 4.06 (д, $^3J = 4.9$ Гц, 1H (H-2)), 4.05 – 3.98 (м, 1H (H-14)), 3.82 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 3.60 (дд, $^3J = 9.9$, 4.3 Гц, 1H (H-11)), 3.50 – 3.37 (м, 2H (H-28, OH)), 2.69 – 2.50 (м, 3H (H-29,14,13)), 2.27 – 2.17 (м, 1H (H-12)), 2.11 – 1.99 (м, 1H (H-12)), 1.88 – 1.79 (м, 1H (H-13)), 1.62 – 1.50 (м, 1H (H-29)), 1.06 (т, $^3J = 7.3$ Гц, 3H (H-30)).

ЯМР ^{13}C - $\{^1H\}$ ($CDCl_3$ δ , м.д.): 182.18 (C-10), 179.49 (C-1), 173.45 (C-3), 142.83 (C-9), 134.10 (C-22), 133.94 (C-5), 132.72 (C-7), 131.68 (C-17,21), 129.94 (C-25), 129.22 (C-26), 129.17 (C-19), 129.01 (C-18,20), 128.83 (C-23), 128.69 (C-24), 126.46 (C-27), 125.83 (C-4),

123.94 (C-8), 120.93 (C-6), 74.12 (C-28), 73.59 (C-2), 68.92 (C-11), 61.71 (C-15), 57.73 (C-14), 30.70 (C-12), 26.19 (C-29), 23.45 (C-13), 10.90 (C-30).

(2S, 28R)-**19**:

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.23 (дд, $^3\text{J} = 8.7$ Гц, $^4\text{J} = 0.8$ Гц, 1H (H-8)), 8.07 – 8.01 (м, 2H (H-17,21)), 7.58 – 7.40 (м, 4H (H-24,25,26,27)), 7.37 – 7.32 (м, 2H (H-18,20)), 7.21 – 7.12 (м, 2H (H-7,19)), 6.92 – 6.89 (м, 1H (H-23)), 6.66 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$, 6.7 Гц, $^4\text{J} = 1.1$ Гц, 1H (H-6)), 6.62 (дд, $^3\text{J} = 8.3$ Гц, $^4\text{J} = 2.0$ Гц, 1H (H-5)), 4.36 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 4.14 (д, $^3\text{J} = 4.6$ Гц, 1H (H-2)), 3.60 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H (H-15)), 3.52 – 3.33 (м, 5H (H-13,14,11,28, OH)), 3.19 – 3.08 (м, 1H (H-29)), 2.84 – 2.74 (м, 1H (H-12)), 2.68 – 2.49 (м, 1H (C-12)), 2.17 – 2.00 (м, 2H (H-13,14)), 1.92 – 1.80 (м, 1H (H-29)), 1.13 (т, $^3\text{J} = 7.3$ Гц, 3H (H-30)).

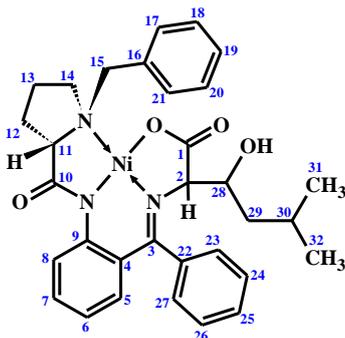
ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , δ , м.д.): 180.34 (C-10), 179.05 (C-1), 172.51 (C-3), 142.62, 133.82, 133.78 (C-5), 133.31, 132.71 (C-7), 131.78, 131.58 (C-17,21), 130.16, 129.18, 129.06 (C-19), 129.02 (C-18,20), 128.16 (C-23), 126.84, 123.55 (C-8), 120.87 (C-6), 73.42 (C-2, C-28), 70.58 (C-11), 63.51 (C-15), 57.04 (C-14), 30.77 (C-12), 26.60 (C-29), 23.32 (C-13), 10.96 (C-30).

Проведение синтеза соединений **18** в тех же условиях, но без выдерживания послереакционной смеси в течение двух часов позволяет получить комплексы (2R,28S)-**18**, (2S, 28R)-**18** в соотношении 66 : 34 (136 мг и 70 мг, соответственно).

(2S, 28R)-**18**: HRMS (ESI): m/z 542.1583 ($\text{M} + \text{H}^+$, вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{NiO}_4$ 542.1589); 564.1409 ($\text{M} + \text{Na}^+$, вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NiO}_4\text{Na}$ 564.1408).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.26 (ддд, $^3\text{J} = 8.7$, 1.2 Гц, $^4\text{J} = 0.5$ Гц, 1H), 8.06 – 8.03 (м, 2H), 7.58 – 7.51 (м, 3H), 7.38 – 7.33 (м, 2H), 7.22 – 7.14 (м, 3H), 6.95 – 6.91 (м, 1H), 6.67 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$, 6.7 Гц, $^4\text{J} = 1.2$ Гц, 1H), 6.63 (ддд, $^3\text{J} = 8.3$, 2.0 Гц, $^4\text{J} = 0.5$ Гц, 1H), 4.37 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H), 4.12 (д, $^3\text{J} = 5.1$ Гц, 1H), 3.71 – 3.63 (м, 1H), 3.62 (д, $^2\text{J} = 12.7$ Гц, 1H), 3.55 – 3.34 (м, 3H), 2.85 – 2.75 (м, 1H), 2.60 – 2.51 (м, 1H), 2.16 – 2.02 (м, 2H), 1.98 (д, $^3\text{J} = 6.3$ Гц, 3H). (лит ЯМР ^1H [121])

4.6.2 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (R, S)-изобутилсерином



В ячейку с неразделённым электродным пространством помещали 10 мл раствора 300 мг гидроксида калия в смеси изоамилового спирта с изопропанолом (1 : 1 по объёму). Раствор продували аргоном, после чего при перемешивании магнитной мешалкой растворяли 40 мг (0.08 ммоль) комплекса **GlyNi**. Электролиз проводили в гальваностатическом режиме (при плотности тока $J=1 \text{ мА/см}^2$) в течение 2,5 ч в токе аргона при перемешивании магнитной мешалкой (пропускают 27 Кл электричества, 3.5 F/моль комплекса). Раствор после электролиза перемешивали 2 часа, после чего добавляли 340 мкл (5.4 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Раствор выливали в 80 мл воды и экстрагировали хлороформом (3 x 30 мл). Объединённые органические фракции промывали водой и упаривали на роторном испарителе. Сухой остаток хроматографически очищали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ/ацетон 5:1). После упаривания растворителя и высушивания комплексов в вакууме над оксидом фосфора (V) получали 5 мг (10%) комплекса (2R,28S)-**20**.

HRMS (ESI): m/z 583.1971 (M^+ , вычислено 583.1976), 584.2045 ($M+H^+$, вычислено 584.2054) и 606.1866 ($M+Na^+$, вычислено 606.1873)

ЯМР ^1H (CDCl_3 δ , м.д.): 8.44 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, 1H (H-8)), 7.91 – 7.85 (м, 2H (H-17,21)), 7.57 – 7.40 (м, 7H (Ar)), 7.28 (ддд, $^3J = 8.7$, 6.9 Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-7)), 7.11 – 7.02 (м, 1H (H-23)), 6.84 (дд, $^3J = 8.3$ Гц, $^4J = 1.7$ Гц, 1H (H-5)), 6.74 (ддд, $^3J = 8.3$, 6.9 Гц, $^4J = 1.2$ Гц, 1H (H-6)), 4.79 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 4.15 (д, $^3J = 5.2$ Гц, 1H (H-2)), 4.05 – 3.96 (м, 1H (H-14)), 3.85 (д, $^2J = 13.2$ Гц, 1H (H-15)), 3.71 – 3.60 (м, 1H (H-28)), 3.60 – 3.54 (м, 2H (H-11,OH)), 2.72 – 2.62 (м, 1H (H-14)), 2.60 – 2.52 (м, 1H (H-13)), 2.37 (ддд, $^2J = 13.2$, 10.2 Гц, $^4J = 1.9$ Гц, 1H (H-29)), 2.25 – 2.16 (м, 1H (H-12)), 2.10 – 1.92 (м, 2H (H-12,30)), 1.89 – 1.80 (м, 1H (H-13)), 1.74 (ддд, $^2J = 13.5$, 11.4 Гц, $^4J = 3.6$ Гц, 1H (H-29)), 1.07 (д, $^3J = 6.7$ Гц, 3H (H-31)), 0.92 (д, $^3J = 6.6$ Гц, 3H (H-32)).

4.6.3 Синтез комплексов оснований Шиффа (S)-BPB с (S)-серином (соединение (S)-17)

В двухэлектродную ячейку с неразделённым электродным пространством объемом 100 мл (рабочий электрод – пластина из стеклоуглерода площадью 300 мм², вспомогательный электрод – платиновая пластина, размером 100 мм²) помещали раствор 180 мг (3.2 ммоль) гидроксида калия в 30 мл метанола. Раствор продували аргоном. В полученной смеси растворяли при перемешивании в токе аргона 200 мг (0.4 ммоль) комплекса **GlyNi**. Электролиз проводили в гальваностатическом режиме (при плотности тока $J=5$ мА/см²) в течение 2,5 ч в токе аргона при перемешивании магнитной мешалкой (пропускают 135 Кл электричества, 3.5 F/моль комплекса). К раствору после электролиза сразу же добавляли 200 мкл (3.2 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Раствор выливали в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3 x 15 мл). Объединённые органические фракции промывали водой и упаривали на роторном испарителе. Сухой остаток разделяли хроматографически на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ/ацетон 5:1), выделяя две фракции. После упаривания растворителя и высушивания в вакууме над оксидом фосфора (V) получали 110 мг (52%) комплекса (S)-17 и 90 мг исходного **GlyNi**.

(S)-17: ЯМР ¹H (CDC1₃ δ, м.д.): 8.12 (дд, ³J = 8.7 Гц, ⁴J = 1.1 Гц, 1H (H-8)), 8.09 – 8.05 (м, 2H (H-17,21)), 7.53 – 7.42 (м, 3H (H-24,25,26)), 7.39 – 7.34 (м, 2H (H-18,20)), 7.26 – 7.23 (м, 1H (H-27)), 7.23 – 7.18 (м, 1H (H-19)), 7.14 (ддд, ³J = 8.7, 6.6 Гц, ⁴J = 2.1 Гц, 1H (H-7)), 7.02 – 6.98 (м, 1H (H-23)), 6.66 (ддд, ³J = 8.3, 6.6 Гц, ⁴J = 1.1 Гц, 1H (H-6)), 6.62 (дд, ³J = 8.3 Гц, ⁴J = 2.0 Гц, 1H (H-5)), 4.35 (д, ²J = 12.6 Гц, 1H (H-15)), 3.99 (т, ³J = 4.5 Гц, 1H (H-2)), 3.84 – 3.72 (м, 3H (H-28, H-13)), 3.55 (д, ²J = 12.6 Гц, 1H (H-15)), 3.49 – 3.45 (м, 1H (H-14)), 3.45 (дд, ³J = 11.1, 5.6 Гц, 1H (H-11)), 2.98 (дд, ³J = 7.0, 5.0 Гц, 1H (-OH)), 2.80 – 2.71 (м, 1H (H-12)), 2.54 – 2.42 (м, 1H (H-12)), 2.15 – 2.06 (м, 1H (H-13)), 2.05 – 1.97 (м, 1H (H-14)). (лит. ЯМР ¹H [121]).

ЯМР ¹³C-{¹H} (CDC1₃ δ, м.д.): 180.55, 178.59, 171.64, 142.60, 133.84, 133.45, 133.40, 132.41, 131.66, 130.00, 129.22, 129.18, 129.07, 129.03, 127.88, 127.06, 126.71, 123.99, 120.84, 72.10, 70.51, 64.70, 63.22, 57.38, 30.85, 23.63.

5. ВЫВОДЫ

1. Предложен новый подход к стереоселективной функционализации аминокислот в координационной сфере Ni(II), основанный на сочетании широких возможностей электрохимической активации реагента и преимуществах эффективного стереоконтроля гомогенных химических реакций в растворе.
2. В рамках предложенного подхода, из глицина и простых органических реагентов:
 - Синтезированы гомологические ряды диастереомерных биядерных комплексов Ni(II) - прекурсоров энантимерно чистых (S,S) и (S,R)-диаминодикарбоновых кислот, в том числе и ранее не известных;
 - Разработан ряд многостадийных электрохимических *one-pot* процессов с участием нуклеофильного эквивалента глицина, приводящих к новым оптически чистым Ni-прекурсорам α -(S)-функционализированных аминокислот, содержащих 3-оксо-1,3-дифенилпропильный, 4-алкилфуллеренильный, 2-фенилацетальдоксимный, 3-нитро-1-фенилэтильный, 2-циано-1-пропильный, бензил- и этилсульфанильный и др. фрагменты;
3. Разработан удобный электрохимический метод *one-pot* превращения глицина в энантимерно чистые Ni-прекурсоры β -гидрокси- α -аминокислот (серина, треонина, метилтреонина, изобутилсерина), который является технологичной альтернативой классической реакции конденсации и позволяет использовать спирты вместо соответствующих альдегидов;
4. Синтезированы и впервые выделены в виде двух индивидуальных (^{f,t}A) и (^{f,t}C) стереоизомеров 1,4-аддукты [60]фуллерена, обладающие хиральной π -системой;
5. С привлечением вольтамперометрических данных и квантово-химических расчетов определены механизмы катодной и анодной активации аминокислотных комплексов Ni(II) и предложены схемы последовательных превращений ион-радикальных частиц;
6. Проведено фундаментальное исследование (на базе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов) строения (S,R)- и (S,S)-гомологических рядов биядерных Ni(II) комплексов диаминодикарбоновых кислот; обнаружено интересное явление поляризации молекул (S,R)- димеров, послужившее основой электрохимического метода диастереоселективного распознавания;
7. Для Ni комплексов с основаниями Шиффа на основе аминокислот обнаружена корреляция между положением характеристического сигнала в спектре ЯМР ¹H и абсолютной конфигурацией α - аминокислотного стереоцентра, которая может быть использована для ее определения.

8. С помощью динамической спектроскопии ЯМР найден пример заторможенного вращения незамещённого фенильного кольца, что представляет собой весьма редкое явление.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Nonaka, T. Fuchigami, *Stereochemistry of Organic Electrode Processes*// Organic Electrochemistry 4th ed. (ed. by H. Lund and O. Hammerich), New York: Marcel Dekker, Inc., **2001**, p.1051-1102
2. J.M. Ribó, C. Blanco, J. Crusats, Z. El-Hachemi, D. Hochberg, A. Moyano, *Absolute Asymmetric Synthesis in Enantioselective Autocatalytic Reaction Networks: Theoretical Games, Speculations on Chemical Evolution and Perhaps a Synthetic Option.* // Chem. Eur. J., **2014**, V. 20, P. 17250–17271
3. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jiménez, J.C. Palacios, L.D. Barron, *Absolute Asymmetric Synthesis under Physical Fields: Facts and Fictions* // Chem. Rev., **1998**, V. 98, P. 2391-2404
4. P. Mineo, V. Villari, E. Scamporrino, N. Micali, *New Evidence about the Spontaneous Symmetry Breaking: Action of an Asymmetric Weak Heat Source* // J. Phys. Chem. B, **2015**, V. 119, P. 12345-12353
5. G.P. Moss, *Basic Terminology of Stereochemistry* // Pure & Appl. Chem., 1996, V. 68, P. 2193-2222
6. X. Ribas (ed.), *C–H and C–X Bond Functionalization: Transition Metal Mediation* // RSCPublishing, **2013**
7. M. Gruttadauria, F. Giacalone (eds.), *Catalytic Methods In Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications* // John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2011**
8. K. Gopalaiah, *Chiral Iron Catalysts for Asymmetric Synthesis* // Chem. Rev., **2013**, V. 113, P. 3248-3296
9. G. Simonneaux, P. Tagliatesta, *Metalloporphyrin catalysts for organic synthesis* // J. Porphyrins Phthalocyanines, **2004**, V. 8, P. 1166-1171
10. J.T. Groves, R.S. Myers, *Catalytic asymmetric epoxidations with chiral iron porphyrins* // J. Am. Chem. Soc., **1983**, V. 105, P. 5791-5796
11. D. Mansuy, P. Battioni, J.-P. Renaud, P.J. Guerin, *Asymmetric epoxidation of alkenes catalysed by a 'basket-handle' iron–porphyrin bearing amino acids* // J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1985**, P. 155-156
12. E. Rose, Q.-Z. Ren, B.A. Andrioletti, *Unique Binaphthyl Strapped Iron–Porphyrin Catalyst for the Enantioselective Epoxidation of Terminal Olefins* // Chem. Eur. J., **2004**, V. 10, P. 224-230

13. T. Niwa, M. Nakada, *A Non-Heme Iron(III) Complex with Porphyrin-like Properties That Catalyzes Asymmetric Epoxidation* // J. Am. Chem. Soc., **2012**, V. 134, P. 13538-13541
14. K. Suzuki, P.D. Oldenburg, L. Que, *Iron-Catalyzed Asymmetric Olefin cis-Dihydroxylation with 97 % Enantiomeric Excess* // Angew. Chem. Int. Ed., **2008**, V. 47, P. 1887-1889
15. E.P. Kündig, C.M. Saudan, F. Viton, *Chiral Cyclopentadienyl-Iron and -Ruthenium Lewis Acids Containing the Electron-Poor BIPHOP-F Ligand: a Comparison as Catalysts in an Asymmetric Diels-Alder Reaction* // Adv. Synth. Catal., **2001**, V. 343, P. 51-56
16. A.A. Mikhailine, R.H. Morris, *Effect of the Structure of the Diamine Backbone of P-N-N-P ligands in Iron(II) Complexes on Catalytic Activity in the Transfer Hydrogenation of Acetophenone* // Inorg. Chem., **2010**, V. 49, P. 11039-11044
17. P.O. Lagaditis, A.J. Lough, R.H. Morris, *Low-Valent Ene-Amido Iron Complexes for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Acetophenone without Base* // J. Am. Chem. Soc., **2011**, V. 133, P. 9662-9665
18. W. Zuo, A.J. Lough, Y.F. Li, R.H. Morris *Amine(imine)diphosphine Iron Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones and Imines* // Science, **2013**, V. 342, P. 1080-1083
19. J.S. Johnson, D.A. Evans, *Chiral Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions* // Acc. Chem. Res., **2000**, V. 33, P. 325-335
20. M. Shibasaki, M. Kanai, *Asymmetric Synthesis of Tertiary Alcohols and α -Tertiary Amines via Cu-Catalyzed C-C Bond Formation to Ketones and Ketimines* // Chem. Rev., **2008**, V. 108, P. 2853-2873
21. G. Desimoni, G. Faita, K.A. Jørgensen, *C₂-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis* // Chem. Rev., **2006**, V. 106, P. 3561-3651
22. R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser, *Metal-bis(oxazoline) complexes: From coordination chemistry to asymmetric catalysis* // Coord. Chem. Rev., **2008**, V. 252, P. 702-714
23. D.A. Evans, M.C. Kozlowski, J.A. Murry, C.S. Burgey, K.R. Campos, B.T. Connell, R.J. Staples, *C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Scope and Mechanism of Catalytic Enantioselective Aldol Additions of Enolsilanes to (Benzyloxy)acetaldehyde* // J. Am. Chem. Soc., **1999**, V. 121, P. 669-685
24. J. Choa, G.H. Leea, S. Nayabb, J.H. Jeong, *Copper complexes bearing methylthiophenyl and methylfuranlyl derivatives of (R,R)-1,2-diaminocyclohexane: X-ray structures and catalytic exploitation in Henry reaction* // Polyhedron, **2015**, V. 99, P. 198-203

25. O.G. Mancheño, R.G. Arrayás, J.C. Carretero, *Chiral Copper Complexes of Phosphino Sulfenyl Ferrocenes as Efficient Catalysts for Enantioselective Formal Aza Diels–Alder Reactions of N-Sulfonyl Imines* // J. Am. Chem. Soc., **2004**, V. 126, P. 456–457
26. A.O. Larsen, W. Leu, C.N. Oberhuber, J.E. Campbell, A.H. Hoveyda, *Bidentate NHC-Based Chiral Ligands for Efficient Cu-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylations: Structure and Activity of an Air-Stable Chiral Cu Complex* // J. Am. Chem. Soc., **2004**, V. 126, P. 11130–11131
27. J.J. Van Veldhuizen, J.E. Campbell, R.E. Giudici, A.H. Hoveyda, *A Readily Available Chiral Ag-Based N-Heterocyclic Carbene Complex for Use in Efficient and Highly Enantioselective Ru-Catalyzed Olefin Metathesis and Cu-Catalyzed Allylic Alkylation Reactions* // J. Am. Chem. Soc., **2005**, V. 127, P. 6877–6882
28. A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Cobalt(I)-Catalyzed Asymmetric [2+2+2] Cycloaddition of Alkynes and Nitriles: Synthesis of Enantiomerically Enriched Atropoisomers of 2-Arylpyridines* // Angew. Chem. Int. Ed., **2004**, V. 43, P. 3795-3797
29. M. Hapke, K. Kral, C. Fischer, A. Spannenberg, A. Gutnov, D. Redkin, B. Heller, *Asymmetric Synthesis of Axially Chiral 1-Aryl-5,6,7,8-tetrahydroquinolines by Cobalt-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition Reaction of 1-Aryl-1,7-octadiynes and Nitriles* // J. Org. Chem., **2010**, V. 75, P. 3993-4003
30. Tatsuo Niimi, Tatsuya Uchida, Ryo Irie and Tsutomu Katsuki, *Highly Enantioselective Cyclopropanation with Co(II)-Salen Complexes: Control of cis- and trans-Selectivity by Rational Ligand-Design* // Adv. Synth. Catal., **2001**, V. 343, P. 79-88
31. V.A. Larionov, E.P. Markelova, A.F. Smol'yakov, T.F. Savel'yeva, V.I. Maleev, Yu.N. Belokon, *Chiral octahedral complexes of Co(III) as catalysts for asymmetric epoxidation of chalcones under phase transfer conditions* // RSC Adv., **2015**, V. 5, P. 72764-72771
32. Yu.N. Belokon, V.I. Maleev, M. North, V.A. Larionov, T.F. Savel'yeva, A. Nijland, Y.V. Nelyubina, *Chiral Octahedral Complexes of Co(III) As a Family of Asymmetric Catalysts Operating under Phase Transfer Conditions* // ACS Catal., **2013**, V. 3, P. 1951–1955
33. V.I. Maleev, M. North, V.A. Larionov, I.V. Fedyanin, T.F. Savel'yeva, M.A. Moscalenko, A.F. Smolyakov, Yu.N. Belokon, *Chiral Octahedral Complexes of Cobalt(III) as “Organic Catalysts in Disguise” for the Asymmetric Addition of a Glycine Schiff Base Ester to Activated Olefins* // Adv. Synth. Catal., **2014**, V. 356, P. 1803-1810

34. A. Linden, L. Llovera, J. Herrera, R. Dorta, G. Agrifoglio, R. Dorta, “Chiral-at-Metal” Hemilabile Nickel Complexes with a Latent d^{10} - ML_2 Configuration: Receiving Substrates with Open Arms // *Organometallics*, **2012**, V. 31, P. 6162–6171
35. L. Fadinia, A. Togni, *Asymmetric hydroamination of acrylonitrile derivatives catalyzed by Ni(II)-complexes* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, V. 19, P. 2555–2562
36. S. Milosevic, A. Togni, *Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of C,N-Cyclic Azomethine Imines to Unsaturated Nitriles Catalyzed by Ni^{II}-Pigiphos* // *J. Org. Chem.*, **2013**, V. 78, P. 9638–9646
37. A.D. Sadow, A. Togni, *Enantioselective Addition of Secondary Phosphines to Methacrylonitrile: Catalysis and Mechanism* // *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, V. 127, P. 17012–17024
38. Z. Yang, D Liu, Y. Liu, M. Sugiya, T. Imamoto, W. Zhang, *Synthesis and Structural Characterization of Nickel Complexes Possessing P-Stereogenic Pincer Scaffolds and Their Application in Asymmetric Aza-Michael Reactions* // *Organometallics*, **2015**, V. 34, P. 1228–1237
39. Z. Chen, K. Yakura, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of β -Keto Phosphonate Using a Dinuclear Ni₂-Schiff Base Complex* // *Org. Lett.*, **2008**, V. 10, P. 3239–3242
40. Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *A Bench-Stable Homodinuclear Ni₂-Schiff Base Complex for Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Tetrasubstituted anti- α,β -Diamino Acid Surrogates* // *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, V. 130, P. 2170–2171
41. Yu.N. Belokon, *Chiral complexes of Ni(II) Cu(II), and Cu(I) as reagents, catalysts and receptors for asymmetric synthesis and chiral recognition of amino acids* // *Pure Appl. Chem.*, **2009**, V. 64, P. 1917–1924
42. A.E. Sorochinsky, J.L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V.A. Soloshonok, *Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases; Part 1: alkyl halide alkylations* // *Amino Acids*, **2013**, V. 45, P. 691–718
43. A.E. Sorochinsky, J.L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. Soloshonok, *Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases. Part 2: Aldol, Mannich addition reactions, deracemization and (S) to (R) interconversion of α -amino acids* // *Amino Acids*, **2013**, V. 45, P. 1017–1033
44. J.L. Aceña, A.E. Sorochinsky, V. Soloshonok, *Asymmetric synthesis of α -amino acids via homologation of Ni(II) complexes of glycine Schiff bases. Part 3: Michael addition reactions and miscellaneous transformations* // *Amino Acids*, **2014**, V. 46, P. 2047–2073

45. A. Popkov, V. Langer, P.A. Manorik, T.W., *Long-range spin–spin interactions in the ^{13}C -n.m.r. spectra of the nickel(II) complex of the Schiff base of (S)-N-benzylproline (2-benzoylphenyl)amide and glycine. Quantum-chemical calculations and possible donation of electron density from the π -system of the benzyl group to nickel* // *Trans. Met. Chem.*, **2003**, V. 28, P. 475-481
46. Yu.N. Belokon, V.I. Maleev, A.A. Petrosyan, T.F. Savel'eva, N.S. Ikonnikov, A.S. Peregudov, V.N. Khrustalev, A.S. Saghiyan, *Halo-substituted (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamides as new chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of (S)- α -amino acids* // *Russ. Chem. Bull.*, **2002**, V. 51, P. 1593-1599
47. A.S. Saghiyan, S.A. Dadayan, S.G. Petrosyan, L.L. Manasyan, A.V. Geolchanyan, S.M. Djamgaryan, S.A. Andreyan, V.I. Maleev, V.N. Khrustalev, *New chiral NiII complexes of Schiff's bases of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α -amino acids* // *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, V. 17, P. 455-467
48. A.S. Saghiyan, A.S. Dadayan, S.A. Dadayan, A.F. Mkrtchyan, A.V. Geolchanyan, L.L. Manasyan, H.R. Ajvazyan, V.N. Khrustalev, H.H. Hambardzumyan, V.I. Maleev, *Rapid asymmetric synthesis of amino acids via NiII complexes based on new fluorine containing chiral auxiliaries* // *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, V. 21, P. 2956-2965
49. R. N. Gaurley, J. Grimshaw, P. G. Millar., *Electrochemical reduction in the presence of tertiary amines: an asymmetric synthesis of 3,4-dihydro-4-methylcoumarin* // *Chem. Commun.*, **1967**, P. 1278-1279
50. R. N. Gaurley, J. Grimshaw, P. G. Millar, *Electrochemical reactions. Part VIII. Asymmetric induction during the reduction of coumarins modified by the presence of tertiary amines* // *J. Chem. Soc. C*, **1970**, P. 2318-2323
51. N. Schoo, H. J. Schafer, *Electroorganic Synthesis, 54. Enantioselective Cathodic Reduction of 4-Substituted Coumarins with Alkaloids as Catalysts* // *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, P. 601-607
52. U. Howeler, N. Schoo, H. J. Schafer *Enantioselective cathodic reduction of 4-substituted coumarins with alkaloids as catalysts, 2. AM1 and force-field study of the transition-state model* // *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, P. 609-614.
53. M. F. Nielsen, B. Batanero, T. Lohl, H. J. Schäfer, E.-U. Würthwein, R. Fröhlich, *Enantioselective Cathodic Reduction of 4-Methylcoumarin: Dependence of Selectivity on Reaction Conditions and Investigation of the Mechanism* // *Chem. Eur. J.* **1997**, V. 3, P. 2011-2024.
54. M. Jubault, E. Raoult, D. D. Peltier, *Synthese asymetrique par voie electrochimique—II: Phenomenes d'acceleration-ralentissement des processus electrochimiques sur goutte de*

- mercure, provoques par l'adsorption de divers alcaloides // Electrochim. Acta, 1976, V. 21, P. 407-413*
55. J. Hermolin, J. Kopilov, E. Gileadi, *Asymmetric reduction of 2- and 4-acetylpyridine in the presence of strychnine // J. Electroanal. Chem., 1976, V. 71, P. 245 -248*
56. J. Kopilov, E. Kariv, L. L. Miller, *Asymmetric, cathodic reduction of acetylpyridines // J. Am. Chem. Soc., 1977, V. 99, P. 3450-3454*
57. H. Wendt, *The Reactivity of Primary Free Radicals and Radical Ions, Mass Transfer, and Electrosorption—The Fundamental Factors for Selectivity in Electrochemical Syntheses of Organic Compounds // Angew. Chem. Int. Ed., 1982, V. 21, P. 256-270.*
58. K. Koster, Wendt, H. *Heterogeneous catalysis and electrosorption phenomena in the cathodic reduction of acetylpyridines: Part I. Cathodic reduction of 2-acetylpyridine // J. Electroanal. Chem., 1982, V. 138, P. 209-215*
59. K. Koster, H. Wendt *Heterogeneous catalysis and electrosorption phenomena in the cathodic reduction of acetylpyridines: Part III. Preparative investigation of reduction of 2-, 4- and 3-acetylpyridine // J. Electroanal. Chem. 1983, V. 157, P. 113-121.*
60. M. Jubault, E. Raoult, D. D. Peltier, *Synthese asymetrique par voie electrochimique—V. Influence du potentiel et des agents protonants sur le rendement optique // Electrochim. Acta, 1980, V. 25, P. 1359-1367.*
61. M. J. Jubault *Effect of alkaloid concentration in asymmetric electrosynthesis // Chem. Soc., Chem. Commun., V. 1980, P. 953-954*
62. A. K. Yadav, A. Singh *Enantioselective Cathodic Reduction of Some Prochiral Ketones in the Presence of (1R,2S)-N,N-Dimethylephedrinium Tetrafluoroborate at a Mercury Pool Cathode // Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, V. 78, P. 587-588*
63. A. K. M. Manju, P. R. Chhimpa, *Enantioselective cathodic reduction of some prochiral ketones in the presence of (-)-N,N'-dimethylquininium tetrafluoroborate at mercury cathode // Tetrahedron Asynmmetry 2003, V. 14, P. 1079-1081*
64. M. Jubault, E. Raoul, *Effect of cathodic potential on the electrochemical synthesis of optically active amino-acids // J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1977, P. 250-251*
65. M. Jubaul, E. Raoul, D. Peltie *Preprotonation of the substrate by protonated alkaloid in asymmetric electrosynthesis // J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, P. 232-233*
66. M. Jubault, A. Lebouc, A. Tallec, *Synthese asymetrique par voie electrochimique. Reduction d'une benzoxazinone en lactame optiquement actif // Electrochim. Acta, 1982, V. 27, P. 1339-1341*

67. R. Hazard, S. Jaouannet, A. Tallec, *Synthese asymetrique par voie electrochimique: Réduction du dibromo-1,1 diphényl-2,2 cyclopropane* // Tetrahedron Lett., **1979**, V.20, P. 1105-1108
68. R. Hazard, S. Jaouannet, A. Tallec, *Stereochemistry of electroreductions of bromocyclopropanes: 1-asymmetric electrochemical synthesis by reduction at a mercury cathode in the presence of adsorbed alkaloids* // Tetrahedron, **1982**, V. 38, P. 93-102
69. R. Bennes, R. Jubault, M. Privat, P. Vanel, *The adsorption of strychnine at a mercury—solution interface* // Electrochim. Acta, **1981**, V. 26, P. 1079-1082
70. E. Tronel-Peyroz, D. Schuhmann, *A study of the interfacial behaviour of several alkaloids at a mercury-solution interface* // J. Electroanal. Chem., **1981**, V. 129, P. 265-284
71. J. Sarrazin, J. Simonet, A. Tallec, *Mecanisme de la reduction electrochimique des carboxy-3 et -4 coumarines et de leurs esters ethyliques* // Electrochim. Acta, **1982**, V. 27, P. 1763-1774
72. K. Koster, H. Wendt, A. Lebouc, *Heterogeneous catalysis and electrosorption phenomena in the cathodic reduction of acetylpyridines: Part II. Electrode kinetic investigations* // J. Electroanal. Chem., **1983**, V. 157, P. 89-111
73. D. Brown, L. Horner, *Studien zum Vorgang der Wasserstoffübertragung, 41. Elektroreduktion von Acetophenon unter Mitwirkung optisch aktiver Leitsalze* // Liebigs Ann. Chem., **1977**, P. 77-87
74. L. Horner, D. H. Skaletz, *Studien zum Vorgang der Wasserstoffübertragung, 44. Enantioselektive Elektroreduktion von Schiffbasen mit Hilfe optisch aktiver Leitsalze* // Liebigs Ann. Chem., **1977**, P. 1365-1409
75. W. J. M. Tilborg, C. J. Smit, *Asymmetric induction in electropinacolization* // Rec. J. Roy. Netherl. Chem. Soc. **1978**, V. 97, P. 89-90
76. H. Maekawa, K. Hoh, S. Goda, I. Nishiguchi, *Enantioselective electrochemical oxidation of enol acetates using a chiral supporting electrolyte* // Chirality, **2003**, V. 15, P. 95-100
77. A. R. Amundsen, E. N. Balko, *Preparation of chiral diols by the osmium-catalysed, indirect anodic oxidation of olefins* // J. Appl. Electrochem., **1992**, V. 22, P. 810-816
78. S. Torii, H. Tanaka, *Electrochemical Os-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Olefins with Sharpless' Ligand* // Chem. Lett., **1995**, P. 319-320
79. S. Torii, P. Liu, N. Bhuvanewari, C. Amatore, A. Jutand, *Chemical and Electrochemical Asymmetric Dihydroxylation of Olefins in $I_2-K_2CO_3-K_2OsO_2(OH)_4$ and $I_2-K_3PO_4/K_2HPO_4-K_2OsO_2(OH)_4$ Systems with Sharpless' Ligand* // J. Org. Chem., **1996**, V. 61, P. 3055-3060

80. B.-L. Chen, H.-W. Zhu, Y. Xiao, Q.-L. Sun, H. Wang, J.-X. Lu, *Asymmetric electrocarboxylation of 1-phenylethyl chloride catalyzed by electrogenerated chiral [Co^I(salen)]⁻ complex* // *Electrochem. Commun.*, **2014**, V. 42, P. 55-59
81. B. F. Watkins, J. R. Behling, E. Kariv, L. L. Miller, *Chiral electrode* // *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, V. 97, P. 3549-3550.
82. B. E. Firth, L. L. Miller, M. Mitani, T. Rogers, J. Lennox, R. W. Murray, *Anodic and cathodic reactions on a chemically modified edge surface of graphite* // *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, V. 98, P. 8271-8272
83. B. E. Firth, L. L. Miller, *Oxidations on DSA and chirally modified DSA and tin dioxide electrodes* // *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, V. 98, P. 8272-8273
84. S. Abe, T. Nonaka, T. Fuchigami, *Stereochemical studies of the electrolytic reactions of organic compounds. 19. Electroorganic reactions on organic electrodes. 1. Asymmetric reduction of prochiral activated olefins on a poly-L-valine-coated graphite* // *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, V. 105, P. 3630-3632
85. T. Nonaka, S. Abe, T. Fuchigami, *Electro-organic Reactions on Organic Electrodes. Part 2. Electrochemical Asymmetric Reduction of Citraconic and Mesaconic Acids on Optically-active Poly(amino acid)-coated Electrodes* // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, V. 56, P. 2778-2783
86. S. Abe, T. Fuchigami, T. Nonaka, *Electrochemical Asymmetric Reduction of Prochiral Carbonyl Compounds, Oxymy asn gem-Dihalide on a poly-L-valine-coated Graphite* // *Chem. Lett.* **1983**, P. 1033-1036
87. S. Abe, T. Nonaka, *Durable Chiral Graphite Electrodes Modified Chemically With poly(L-Valine) and poly(N-Acryloyl-L-valine methyl ester)* // *Chem. Lett.* **1983**, P. 1541-1542
88. T. Komori, T. Nonaka, *Stereochemical studies of the electrolytic reactions of organic compounds. Part 22. Electroorganic reactions on organic electrodes. 3. Electrochemical asymmetric oxidation of phenyl cyclohexyl sulfide on poly(L-valine)-coated platinum electrodes* // *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, V. 105, P. 5690-5691
89. T. Komori, T. Nonaka, *Stereochemical studies of the electrolytic reactions of organic compounds. 25. Electroorganic reactions on organic electrodes. 6. Electrochemical asymmetric oxidation of unsymmetric sulfides to the corresponding chiral sulfoxides on poly(amino acid)-coated electrodes* // *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, V. 106, P. 2656-2659
90. T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt, *Enantioselective, electrocatalytic oxidative coupling of naphthol, naphthyl ether and phenanthrol on a TEMPO-modified graphite felt electrode in the presence of (-)-sparteine (TEMPO = 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yloxy)* // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, P. 2535-2537

91. Y. Yanagisawa, Y. Kashiwagi, F. Kurashima, J. Anzai, T. Osa, J. M. Bobitt, *Enantioselective, Electrocatalytic Lactonization of Methyl-substituted Diols on a TEMPO-modified Graphite Felt Electrode in the Presence of (-)-Sparteine* // Chem. Lett., **1996**, 1043-1044
92. A. Yamagishi, A. Aramata, *Asymmetric electrooxidation of phenyl alkyl sulfide on an SnO₂-glass electrode coated with a film of Λ -Ru(phen)₃²⁺-montmorillonite* // J. Electroanal. Chem. **1985**, V. 191, P. 449-452
93. J. Berthelot, M. Jubault, J. Simonet, *Synthese asymetrique par voie electrochimique en solvant organique. Essais d'utilisation de composes lamellaires graphite—ammonium comme cathode dans la reduction bielectronique de derives carbonyle* // Electrochim. Acta **1983**, V. 28, P. 1719-1723
94. M. Jubault, E. Raoult, D. Peltier, *Synthese asymetrique par voie electrochimique—III. stereochemie de la reduction du phenylglyoxylate de (-)menthyle* // Electrochim. Acta. **1977**, V. 22, P. 67-73
95. C. Zielinski, H. J. Schäfer, *Diastereoselective cathodic reduction of chiral phenylglyoxylamides* // Tetrahedron Lett., **1994**, V. 35, P. 5621-5624
96. J. Kulisch, M. Nieger, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Efficient and Stereodivergent Electrochemical Synthesis of Optically Pure Menthylamines* // Angew. Chem. Int. Ed., **2011**, V. 50, P. 5564-5567
97. V. Montiel, M. Lopez-Segura, A. Aldaz, *Electrooxidation of terpenes—I. Synthesis of dihydrocarvone and 1-hydroxyneodihydrocarveol by anodic oxidation of limonene* // Electrochim. Acta, **1984**, V. 29, P. 1123-1126
98. Z. Mandic, M. Ilijas, G. Turkaji, *Stereoselective Electrochemical Reduction of 8-Methylene-Oleandomycin* // Electrochem. Solid Lett., **2010**, V. 13, P. E5-E6
99. K. Danielmeier, K. Schierle, E. Steckhan, *Electrochemical oxidation of chiral 5-substituted 2-oxazolidinones: A key building block for dichiral β -amino alcohols* // Tetrahedron, **1996**, V. 52, P. 9743-9754
100. M. Sadakane, R. Vahle, K. Schierle, D. Kolter, E. Steckhan, *A [3+2] Annulation Procedure for the Synthesis of Bicyclic Methylene-pyrrolidines* // Synlett, **1997**, P. 95-96
101. O. Onomura, Y. Ishida, T. Maki, D. Minato, Y. Demizu, Y. Matsumura, *Electrochemical Oxidation of L-Prolinol Derivative Protected with 1-Alkoxy-2,2,2-trifluoroethyl Group* // Electrochemistry, **2006**, V. 74, P. 645-648
102. J. Yoshida, S. Suga, *Basic Concepts of “Cation Pool” and “Cation Flow” Methods and Their Applications in Conventional and Combinatorial Organic Synthesis* // Chem. Eur. J., **2002**, V. 8, P. 2650-2658

103. N. Shankaraiah, R. Philili, L. Santos, *Enantioselective total syntheses of ropivacaine and its analogues* // *Tetrahedron Lett.*, **2008**, V. 49, P. 5098-5100
104. S. S. Libendi, T. Ogino, O. Onomura, *Direct electrochemical α -cyanation of N-protected cyclic amines* // *Org. Biomol. Chem.* **2009**, V. 7, P. 351-356.
105. B. Klotz-Berendes, H. J. Schäfer, *Diastereoselective Coupling of Anodically Generated Radicals Bearing Chiral Amide Groups* // *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, V. 34, P. 189-191
106. H. J. Schäfer, *Electrochemical Generation of Radicals* // *Radicals in Organic Synthesis* (ed. by P. Renaud, M. P. Sibi) Weinheim: Wiley-VCH, **2001**, V. 1, P. 250-297
107. M. Durandetti, J. Perichon, J.-Y. Nedelec, *Asymmetric Induction in the Electrochemical Cross-Coupling of Aryl Halides with α -Chloropropionic Acid Derivatives Catalyzed by Nickel Complexes* // *J. Org. Chem.*, **1997**, V. 62, P. 7914-7915
108. M. Feroci, M. Orsini, L. Palomb, G. Sotgiu, M. Colapietro, A. Inesi, *Diastereoselective Electrochemical Carboxylation of Chiral α -Bromocarboxylic Acid Derivatives: An Easy Access to Unsymmetrical Alkylmalonic Ester Derivatives* // *J. Org. Chem.*, **2004**, V. 69, P. 487-494
109. M. Orsini, M. Feroci, G. Sotgiu, A. Inesi, *Stereoselective electrochemical carboxylation: 2-phenylsuccinates from chiral cinnamic acid derivatives* // *Org. Biol. Chem.*, **2005**, V. 3, P. 202-1208
110. V. Hollrigl, K. Otto, A. Schmid, *Electroenzymatic Asymmetric Reduction of rac-3-Methylcyclohexanone to (1S,3S)-3-Methylcyclohexanol in Organic/Aqueous Media Catalyzed by a Thermophilic Alcohol Dehydrogenase* // *Ad. Synth. Catal.*, **2007**, V. 349, P. 1337-1340
111. A. Yamagishi, A. Aramata, *A clay-modified electrode with stereoselectivity* // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, P. 1984, 452-453
112. Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, F. Kurashima, J. Anzai, T. Osa, J. M. Bobbitt, *Enantioselective electrocatalytic oxidation of racemic alcohols on a TEMPO-modified graphite felt electrode by use of chiral base (TEMPO = 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-ylloxyl)* // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, P. 2745-2746
113. Y. Kashiwagi, F. Kurashima, S. Chiba, J. Anzai, T. Osa, T. M. Bobbitt, *Asymmetric electrochemical lactonization of diols on a chiral 1-azaspiro[5.5]undecane N-oxyl radical mediator-modified graphite felt electrode* // *Chem. Commun.*, **2003**, P. 114-115
114. H. Tanaka, Y. Kawakami, K. Goto, M. Kuroboshi, *An aqueous silica gel disperse electrolysis system. N-Oxyl-mediated electrooxidation of alcohols* // *Tetrahedron Lett.*, **2001**, V. 42, P. 445-448

115. H. Shiigi, T. Tanaka, Y. Demizu, O. Onomura, *Chiral azabicyclo-N-oxyls mediated enantioselective electrooxidation of sec-alcohols* // *Tetrahedron Lett.*, **2008**, V. 49, P. 5247-5251
116. Y. Demizu, H. Shiigi, H. Mori, K. Matsumoto, O. Onomura, *Convenient synthesis of an enantiomerically pure bicyclic proline and its N-oxyl derivatives* // *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, V. 19, P. 2659-2665
117. D. Minato, H. Arimoto, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, *Asymmetric electrochemical oxidation of 1,2-diols, aminoalcohols, and aminoaldehydes in the presence of chiral copper catalyst* // *Tetrahedron*, **2008**, Vol. 64, P. 6675-6683
118. I. Mogi, K. Watanabe, *Chiral Recognition of Amino Acids by Magneto-electrodeposited Cu Film Electrodes* // *Int. J. Electrochem.*, **2011** Article ID 239637
119. A. Ciszewski, I. Stepniak, *Preparation, characterization and redox reactivity of glassy carbon electrode modified with organometallic complex of nickel* // *Electrochim. Acta*, **2012**, 76, 462-467
120. J.-Y. Nédélec, J. Périchon, M. Troupel, *Organic electroreductive coupling reactions using transition metal complexes as catalysts* // *Topics in Current Chemistry*, **2005**, V.185, P. 141-173
121. Yu. N. Belokon', A. G. Bulychev, S. V. Vitt, *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, P. 4252-4259
122. Yu.N. Belokon', N.I. Chernoglazova, A.S. Batsanov, N.S. Garbalinskaya, V.I. Bakhmutov, Yu.T. Struchkov, V.M. Belikov, *Asymmetric synthesis of (2S,4S)-2,4-diaminoglutaric and (2S,3S)-2,3-diamino-2,3-dimethylsuccinic acids using chiral Ni(II) complexes* // *Russ. Chem. Bull.*, **1987**, V. 36, P. 779-784
123. Yu.N. Belokoń, A.G. Bulychev, V.A. Pavlov, E.B. Fedorova, V.A. Tsyryapkin, V.A. Bakhmutov, V.M. Belikov, *Synthesis of enantio- and diastereoiso-merically pure substituted prolines via condensation of glycine with olefins activated by a carbonyl group* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2075-2083
124. J.H.P. Utley, M.F. Nielsen, *Electrogenerated Bases* // *Organic Electrochemistry* 4th ed. (ed. by H. Lund and O. Hammerich), New York: Marcel Dekker, Inc., **2001**, P. 1227 - 1257
125. V.A. Soloshonok, T. Ono, H. Ueki, N. Vanthuyne, T.S. Balaban, J. Bürck, H. Fliegl, W. Klopfer, J.-V. Naubron, T.T.T. Bui, A.F. Drake, C. Roussel, *Ridge-Tile-like Chiral Topology: Synthesis, Resolution, and Complete Chiroptical Characterization of Enantiomers of Edge-Sharing Binuclear Square Planar Complexes of Ni(II) Bearing Achiral Ligands* // *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, V. 132, P. 10477-10483

126. S. Cheng, M.D. Hawley, *Electrogenerated 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, P. 3388–3392
127. M. I. Terekhova, Yu. N. Belokon', V. I. Maleev, N. I. Chernoglazova, K. A. Kochetkov, V. M. Belikov, E. S. Petrov, *Equilibrium CH acidity of Ni(II) complexes of Schiff's bases of amino acids with S-2-N-(N'-benzylpropyl)amino-benzaldehyde and S-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone* // Russ. Chem. Bull., **1986**, V. 35, P. 824-828
128. Yu.N. Belokon', N.I. Chernoglazova, A.S. Batsanov, N.S. Garbalinskaya, V.I. Bakhmutov, Yu.T. Struchkov, V.M. Belikov, *Asymmetric synthesis of (2S,4S)-2,4-diaminoglutaric and (2S,3S)-2,3-diamino-2, 3-dimethylsuccinic acids using chiral Ni(II) complexes* // Russ. Chem. Bull., **1987**, V. 36, P. 779-784
129. V.A. Soloshonok, H. Ueki, *Design, Synthesis, and Characterization of Binuclear Ni(II) Complexes with Inherent Helical Chirality* // J. Am. Chem. Soc., **2007**, V. 129, P. 2426-2427
130. H. Günther, *NMR Spectroscopy-An Introduction* // Wiley: Toronto, **1980**
131. M. Oki, *Application of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry* // Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1985**
132. L.A. Laplanche, R. Rothchild, *Unusual Hindered Rotation of an Unsubstituted Phenyl Group. Variable Temperature ¹H NMR Studies and Preliminary ¹³C Assignments in Ketazolam* // Spec. Lett., 1990, V. 23, P. 1041-1063
133. A.S. Saghiyan, A.V. Geolchanyan, *Asymmetric Synthesis of All Possible Stereoisomers of 4-Aminoglutaric Acid via Michael Condensation of Chiral Ni(II) Complexes of Glycine and Dehydroalanine* // Synth. Commun., **2006**, V. 36, P. 3667-3677
134. V. A. Soloshonok, T. Yamada, H. Ueki, A. M. Moore, T. K. Cook, K. L. Arbogast, A. V. Soloshonok, C. H. Martina, Y. Ohfune, *Operationally convenient, efficient asymmetric synthesis of enantiomerically pure 4-aminoglutaric acids via methylene dimerization of chiral glycine equivalents with dichloromethane* // Tetrahedron, **2006**, V. 62, P. 6412 - 6419
135. Yu.N. Belokon, A.G. Bulychev, S.V. Vitt, Yu.T. Struchkov, A.S. Batsanov, T.V. Timofeeva, V.A. Tsyryapkin, M.G. Ryzhov, L.A. Lysova, *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, P. 4252–4259
136. T.V. Magdesieva, O.A. Levitskiy, Yu.K. Grishin, A.A. Ambartsumyan, K.A. Paseshnichenko, N.G. Kolotyrkina, K.A. Kochetkov, *Chiral Nickel(II) Binuclear Complexes: Targeted Diastereoselective Electrosynthesis* // Organometallics, **2014**, V. 33, P. 4639–4654

137. Yu.N. Belokoń, A.G. Bulychev, V.A. Pavlov, E.B. Fedorova, V.A. Tsyryapkin, V.A. Bakhmutov, V.M. Belikov, *Synthesis of enantio- and diastereoisomerically pure substituted prolines via condensation of glycine with olefins activated by a carbonyl group* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1988**, 2075-2083
138. J. Wang, X. Ji, J. Shi, H. Sun, H. Jiang, H. Liu, *Diastereoselective Michael reaction of chiral nickel(II) glycinate with nitroalkenes for asymmetric synthesis of β -substituted α,γ -diaminobutyric acid derivatives in water* // Amino Acids, **2012**, V. 42, P. 1685-1694
139. D. Pantarotto, N. Tagmatarchis, A. Bianco, M. Prato, *Synthesis and Biological Properties of Fullerene-Containing Amino Acids and Peptides* // Mini Rev. Med. Chem., **2004**, V. 4, P. 805-814
140. J. Yang, L.B. Alemany, J. Driver, J.D. Hartgerink, A.R. Barron, *Fullerene-Derivatized Amino Acids: Synthesis, Characterization, Antioxidant Properties, and Solid-Phase Peptide Synthesis* // Chem. Eur. J., **2007**, V. 13, P. 2530-2545
141. M.S. Bjelakovića, D.M. Godjevaca, D.R. Milić, *Synthesis and antioxidant properties of fullero-steroidal covalent conjugates* // Carbon, **2007**, V. 45, P. 2260–2265
142. X. Yang, A. Ebrahimi, J. Li, Q. Cui, *Fullerene–biomolecule conjugates and their biomedical applications* // Int. J. Nanomedicine Volume, **2014**, V. 9, P. 77-92
143. X.L. Yang, C.H. Fan, H.S. Zhu, *Photo-induced cytotoxicity of malonic acid [C₆₀]fullerene derivatives and its mechanism* // Toxicol. In Vitro, **2002**, V. 16, 41-46
144. C. Thilgen, F. Diederich, *Structural Aspects of Fullerene Chemistry A Journey through Fullerene Chirality* // Chem. Rev., **2006**, V. 106, P. 5049-5135
145. M. Zheng, F. Li, Z. Shi, X. Gao, K.M. Kadish, *Electrosynthesis and Characterization of 1,2-Dibenzyl C₆₀: A Revisit* // J. Org. Chem., **2007**, V. 72, P. 2538-2542
146. V. A. Soloshonok, D. V. Avilov, V. P. Kukhar', V. I. Tararov, T. F. Savereva, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, K. A. Kochetkov, S. A. Orlova, A. P. Pysarevsky, Yu. T. Struchkov, N. I. Raevsky, Yu. N. Belokon', *Asymmetric Aldol Reactions of Chiral Ni(II)-Complex of Glycine with Aliphatic Aldehydes. Stereodivergent Synthesis of syn-(2S)- and syn-(2R)- β -Alkylserines* // Tetrahedron: Asymmetry, 1995, V. 6, P. 1741-1756
147. P.J. Stephens, N. Harada, *ECD Cotton Effect Approximated by the Gaussian Curve and Other Methods* // Chirality, **2010**, V. 22, P. 229–233
148. P.M. Allemand, A.Koch, F. Wudl, Y. Rubin, F. Diederich, M.M. Alvarez, S.J. Anz, R.L. Whetten, *Two Different Fullerenes Have The Same Cyclic Voltammetry* // J. Am. Chem. Soc., **1991**, V. 113, P. 1050-1051

149. W.-W. Yang, Z.-J. Li, X. Gao, *Formation of Singly Bonded PhCH₂C₆₀-C₆₀CH₂Ph Dimers from 1,2-(PhCH₂)HC₆₀ via Electroreductive C₆₀-H Activation* // *J. Org. Chem.*, **2011**, V. 76, P. 6067–6074
150. D. E. Gile, *Kinetics and mechanisms of reactions of cyanates and related compounds* // *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives* (ed. by S. Patai), New York: John Wiley & Sons, Ltd., 1977, V. 1, P. 381 – 444
151. C. Wattanakit, Y.B.S. Côme, V. Lapeyre, P.A. Bopp, M. Heim, S. Yadnum, S. Nokbin, C. Warakulwit, J. Limtrakul, A. Kuhn, *Enantioselective recognition at mesoporous chiral metal surfaces* // *Nat. Commun.*, **2014**, V. 5, Article number: 3325
152. I. Mogi, R. Morimoto, R. Aogaki, K. Watanabe, *Surface chirality induced by rotational electrodeposition in magnetic fields* // *Sci. Rep.*, **2013**, V. 3, Article number: 2574
153. F. Sannicolò, S. Arnaboldi, T. Benincori, V. Bonometti, R. Cirilli, L. Dunsch, W. Kutner, G. Longhi, P.R. Mussini, M. Panigati, M. Pierini, S. Rizzo, *Potential-Driven Chirality Manifestations and Impressive Enantioselectivity by Inherently Chiral Electroactive Organic Films* // *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, V. 53, P. 2623–2627
154. F. Sannicolò, P.R. Mussini, T. Benincori, R. Cirilli, S. Abbate, S. Arnaboldi, S. Casolo, E. Castiglioni, G. Longhi, R. Martinazzo, M. Panigati, M. Pappini, E. Quartapelle Procopio, S. Rizzo, *Inherently Chiral Macrocyclic Oligothiophenes: Easily Accessible Electrosensitive Cavities with Outstanding Enantioselection Performances* // *Chem. Eur. J.*, **2014**, V. 20, P. 15298–15302
155. S. Arnaboldi, T. Benincori, R. Cirilli, W. Kutner, M. Magni, P.R. Mussini, K. Noworyta, F. Sannicolò, *Inherently chiral electrodes: the tool for chiral voltammetry* // *Chem. Sci.*, **2015**, V. 6, P. 1706-1711
156. C. Laporte, F. Breher, J. Geier, J. Harmer, A. Schweiger, H. Grützmacher, *Stereochemical Control of the Redox Potential of Tetracoordinate Rhodium Complexes* // *Angew. Chem. Int. E.*, **2004**, V. 43, P. 2567–2570
157. Q. Yu, C.A. Salhi, E.A. Ambundo, M.J. Heeg, L.A. Ochrymowycz, D.B. Rorabacher, *Direct Evidence for a Geometrically Constrained “Entatic State” Effect on Copper(II/I) Electron-Transfer Kinetics As Manifested in Metastable Intermediates* // *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, V. 123, P. 5720-5729
158. M.A. Bennett, G.A. Heath, D.C.R. Hockless, I. Kovacic, A.C. Willis, *Alkene Complexes of Divalent and Trivalent Ruthenium Stabilized by Chelation. Dependence of Coordinated Alkene Orientation on Metal Oxidation State* // *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, V. 120, P. 932-941

159. J.M. Savéant, D. Tessier, *Convolution potential sweep voltammetry V. Determination of charge transfer kinetics deviating from the Butler-Volmer behavior* // J. Electroanal. Chem., **1975**, V. 65, P. 57-66
160. R.G. Compton, C.E. Banks, *Understanding Voltammetry*, 2nd ed. // Imperial College Press, **2011**, P. 120.
161. F. Scholz (Ed.), *Electroanalytical Methods, Guide to Experiments and Application*, 2nd ed. // Springer, **2010**, P. 84.
162. J.-M. Saveant, *Elements of Molecular and Biomolecular Electrochemistry. An Electrochemical Approach to Electron Transfer Chemistry* // John Wiley & Sons, Inc., **2006**, P. 20 – 28
163. Д.Н. Лайков, Ю.А. Устынюк. Система квантово-химических программ «ПРИРОДА-04». Новые возможности исследования молекулярных систем с применением параллельных вычислений // Изв. АН, Сер. хим., 2005, Т.3, С. 804
164. J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof. *Generalized Gradient Approximation Made Simple* // Phys. Rev. Lett., 1997, V.78, 1396–1396
165. D.N. Laikov. *A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules* // Chem. Phys. Lett. 2005, V.416, P. 116–120
166. A.C.T. North, D.C. Phillips, F.S. Mathews, *A semi-empirical method of absorption correction* // Acta Cryst., **1968**, V. A24, P. 351-359
167. Harms, K. *XCAD4-Program for the Lp-Correction of Nonius CAD4 Data* // University of Marburg: Marburg, Germany, **1996**