

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Москва 2016

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Магдесиева Татьяна Владимировна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Горбунова Юлия Германовна,
главный научный сотрудник лаборатории щелочных и редких металлов ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН»

доктор химических наук, профессор
Устынюк Николай Александрович,
заведующий лаборатории металло-органических соединений ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН»,

Ведущая организация: ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского»

Защита диссертации состоится «15» июня 2016 года в 11-00 часов на заседании диссертационного совета Д.501.001.69 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический Факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте Химического факультета: <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат разослан “ ” 2016 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета;

д.х.н., профессор

Т.В. Магдесиева

Актуальность работы.

Стереоселективная функционализация природных α -аминокислот является актуальной синтетической задачей, поскольку такие соединения представляют огромный практический интерес, в первую очередь как медицинские и биологически активные препараты. Известно, что введение аминокислоты в координационную сферу металлокомплекса повышает кислотность α -протонов и тем самым облегчает ее функционализацию, а наличие хирального центра в непосредственной близости от места функционализации позволяет обеспечить её строго определенную стереонаправленность. Удобным инструментом управления реакционной способностью металлокомплексов является направленная электрохимическая активация. Однако до сих пор не предпринималось попыток использовать широкие возможности электрохимической активации для стереоселективного синтеза хиральных аминокислотных комплексов. В то же время, перспективность этого подхода очевидна. Она обусловлена не только расширением круга возможных химических превращений (и, следовательно, ассортимента доступных энантимерно чистых соединений), но и экологичностью электросинтетических процессов. Направленная активация связей происходит путем переноса электрона; нет необходимости использовать токсичные металлирующие агенты или катализаторы, что особенно важно при синтезе лекарственных препаратов.

Химические превращения, протекающие в координационной сфере хиральных металлокомплексов, известны и эффективно используются в стереоселективном синтезе. Однако до настоящего времени в литературе не было примеров электрохимической активации устойчивых хиральных комплексов для осуществления последующих стереоконтролируемых химических реакций в их координационной сфере. В то же время, 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, представляет особый интерес. Он обладает достаточной общностью и может быть применен не только для стереоселективной функционализации аминокислот (которой посвящена данная работа), но и для направленной электрохимической модификации различных классов органических соединений в лигандной сфере иона металла. Это обуславливает высокую актуальность и научную значимость проведенного исследования.

Цель исследования – разработка новых подходов к регио- и стереонаправленному электрохимическому синтезу энантимерно чистых функционализированных производных аминокислот в составе координационной сферы хиральных Шиффовых

комплексов Ni(II). Работа включает рассмотрение различных типов превращений, протекающих при окислительной или восстановительной активации комплексов, а также при их *in situ* взаимодействии с электрохимически генерированными реагентами.

Научная новизна и практическая значимость

Предложенный в настоящей работе подход к стереоселективному электросинтезу открывает новые возможности для направленной функционализации аминокислот, введенных в координационную сферу Ni(II) в виде основания Шиффа. Поскольку исследуемые комплексы Ni(II) легко разрушаются при действии HCl в метаноле, регенерируя вспомогательный хиральный реагент и аминокислоту, они могут служить удобными прекурсорами оптически чистых функционализированных труднодоступных аминокислот, которые представляют большой практический интерес. Предложенный электрохимический подход к стереоселективному синтезу имеет ряд существенных преимуществ:

- 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.

В работе подробно исследован механизм протекающих процессов с использованием электрохимических и спектральных методов, а также квантово-химических расчетов.

Основные результаты:

- Разработаны методы стереоселективного электросинтеза Ni-содержащих прекурсоров энантиомерно чистых диаминодикарбоновых кислот, в том числе и ранее не известных;
- Предложен новый метод электрохимической генерации карбанионной формы хиральных комплексов Ni(II), которая является хиральным нуклеофильным эквивалентом глицина;
- Разработан ряд многостадийных электрохимических *one-pot* процессов, приводящих к новым оптически чистым Ni-содержащим прекурсорам α -замещенных аминокислот:
 - Впервые получены комплексы Ni(II), содержащие фрагмент α -фуллерензамещенного глицина в координационной сфере металла.
 - Синтезирован ряд Ni прекурсоров ранее не известных аддуктов глицина с акцепторами Михаэля;
 - Впервые проведён синтез Ni(II) комплексов алкилсульфанилглицина;

- Разработан удобный электрохимический метод *one-pot* превращения глицина в энантиомерно чистые Ni прекурсоры β -гидрокси- α -аминокислот (серина, треонина, метилтреонина, изобутилсерина и др.), который является удобной альтернативой классической реакции конденсации и позволяет использовать спирты вместо соответствующих альдегидов;
- Синтезированы и впервые выделены в виде двух индивидуальных (^{f,t}A) и (^{f,t}C) стереоизомеров 1,4-аддукты [60]фуллерена, обладающие внутренней хиральностью (т.е. хиральной π -системой);
- Определены механизмы катодной и анодной активации аминокислотных комплексов Ni(II);
- Фундаментальное исследование влияния абсолютной конфигурации стереоцентров на электронное строение и свойства гомологического ряда новых биядерных Ni(II) комплексов диаминодикарбоновых кислот выявило интересное явление поляризации молекул несимметричных (*S,R*)-димеров, послужившее основой электрохимического метода диастереоселективного распознавания;

Практическая значимость исследования обусловлена большой востребованностью методов стереоселективной функционализации биологически активных соединений, в том числе и аминокислот. Фуллерен-содержащие аминокислоты представляют особый интерес, поскольку они сочетают в себе уникальную геометрическую форму фуллерена, его фотофизические и мембранотропные свойства с биоактивными свойствами аминокислоты. Они широко используются для транспорта лекарственных средств, для создания фуллеропептидомиметиков, антиоксидантов, а также для множества других биологических, фармацевтических и материаловедческих приложений. Электрохимические методы представляют особый интерес для синтеза биоактивных прекурсоров, т.к. они совместимы с требованиями «зеленой химии».

Личный вклад соискателя состоит в проведении экспериментальных исследований, активном участии в постановке задач, обсуждении полученных результатов и в подготовке публикаций.

Апробация работы: Материалы диссертационной работы представлены на следующих конференциях: 20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry 30 June – 4 July, 2013, St Andrews, Scotland; 46th Heyrovský Discussion Molecular Electrochemistry in organometallic science Castle Třešť, Czech Republic June 23 – 27, 2013; 10th ECHEMS conference “Electrochemistry in molecular understanding”, 17th to 20th June 2014, Wells,

Somerset, UK; 65th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, Lausanne, Switzerland; Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2014»

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи, 2 патента и 9 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Структура работы: Диссертационная работа содержит 171 страницу и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (167 ссылок). Она включает 9 таблиц, 76 рисунков и 48 схем.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 14-03-00505, № 16-33-00615)

Основное содержание работы.

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 вольтамперометрическое (CV) исследование исходных комплексов Ni(II) (рис.1), а также квантово-химический расчёт энергии и локализации их граничных орбиталей. Восстановление комплексов **GlyNi** и **(S)-AlaNi** является обратимым и металл-центрированным, их HСМО близки по энергии и представляют собой антисвязывающую комбинацию $d_{x^2-y^2}$ -орбитали Ni и групповых

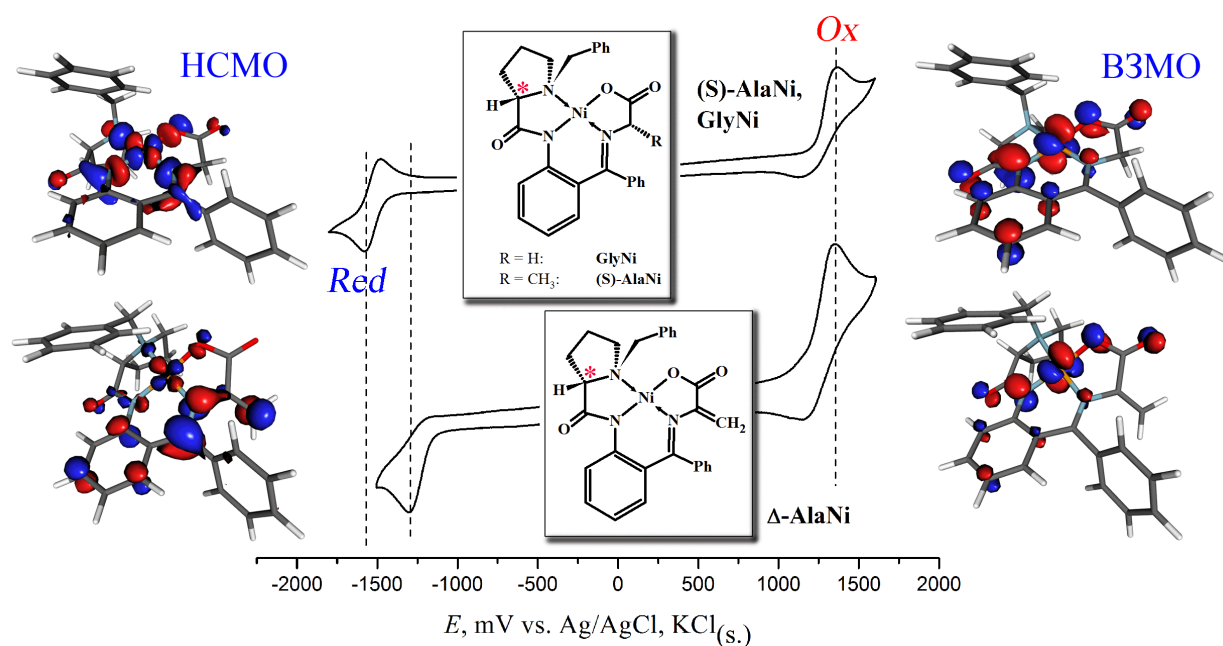


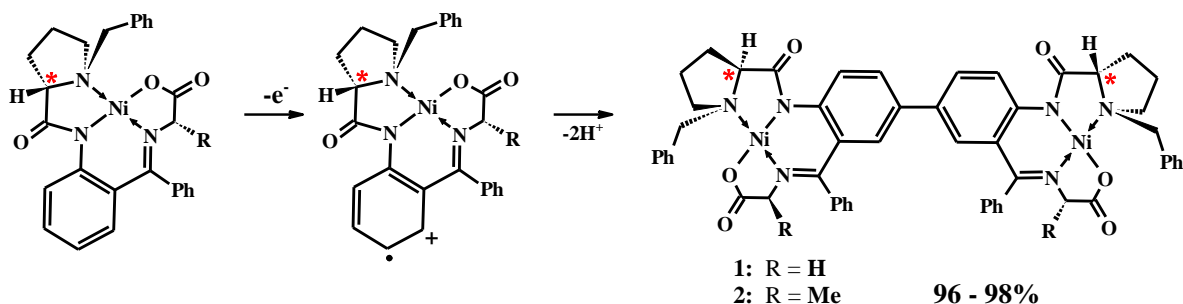
Рис.1. Вольтамперограммы комплексов **GlyNi** и **Δ-AlaNi** (Pt, CH₃CN, 0.05 М Вu₄NBF₄, 100 mV/s, vs Ag/AgCl/KCl.) и локализация их граничных орбиталей.

орбиталей лиганда. Восстановление комплекса Δ -AlaNi протекает необратимо, с потреблением одного электрона на две молекулы комплекса; значит, образующийся анион-радикал быстро реагирует в растворе с нейтральной молекулой того же комплекса. По данным DFT-расчётов, основной вклад в НСМО Δ -AlaNi вносит антисвязывающая комбинация π^* -орбиталей дегидроаланинового фрагмента и π^* -орбитали двойной связи имино-группы, т.е. восстановление Δ -AlaNi можно рассматривать как преимущественно лиганд-центрированное, а образующийся анион-радикал является C-нуклеофилом.

Окисление комплексов GlyNi, (S)-AlaNi и Δ -AlaNi протекает при близких потенциалах, необратимо, т.е. за переносом электрона следует необратимая химическая стадия. Согласно данным DFT-расчётов, ВЗМО комплексов представляет собой антисвязывающую комбинацию d_{xz} -орбиталей Ni с p -орбиталями атомов N и O, с наиболее существенным вкладом орбиталей ароматической π -системы бензофенонового фрагмента лиганда (рис.1). Основной вклад в ОЗМО катион-радикалов вносит тот же бензофеноновый фрагмент; максимальный орбитальный коэффициент соответствует p -орбитали атома углерода, который находится в n -положении к амидной группе. Таким образом, анодная активация комплексов будет приводить к химическим трансформациям, затрагивающим именно эту часть лиганда (см. ниже).

Сделанные на основании DFT 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 n -положении к амидной группе:

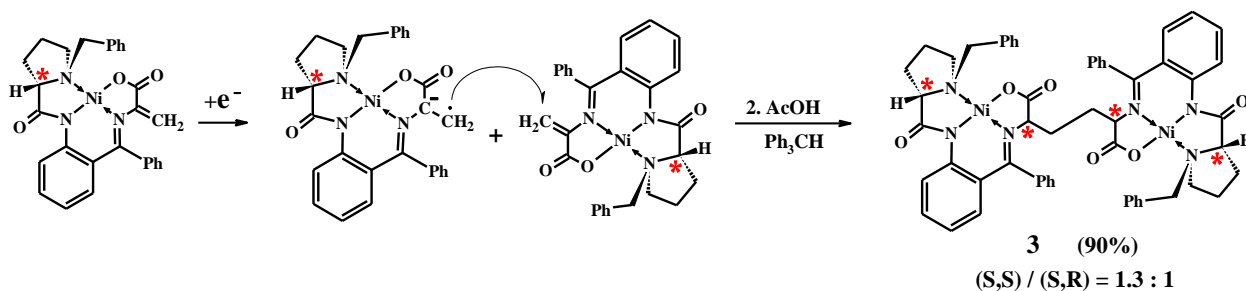
Схема 1:



Строение новых биядерных комплексов **1** и **2** подтверждено данными HRMS (наблюдается интенсивный пик молекулярного иона с характерным изотопным распределением), а также методами спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C (с полным отнесением всех сигналов). Полученные комплексы представляют большой интерес как хиральные медиаторы процессов окисления и восстановления, поскольку их редокс-превращения приводят к образованию стабильных катион- и анион-радикалов.

DFT- и CV-исследование показало, что восстановленная форма Δ -AlaNi должна проявлять свойства нуклеофильного радикала, что и подтвердил препаративный потенциостатический электролиз: образующиеся при электрохимическом восстановлении анион-радикалы присоединяются по электрофильной двойной связи нейтрального Δ -AlaNi, давая биядерный комплекс **3** в виде двух диастереомеров, в близком к эквимольному отношении:

Схема 2.



Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР (^1H и ^{13}C , включая 2D методики и NOESY), с полным отнесением всех сигналов, и данными HRMS. Абсолютная конфигурация α -атомов углерода аминокислотного фрагмента была определена из спектров КД, на основании сравнения с литературными аналогами, поскольку знак эффекта Коттона для этого класса соединений зависит от конфигурации остатка α -аминокислоты и не зависит от природы заместителя. Реакция полностью стереоселективна относительно одного из стереоцентров (α -*S*) который образуется на первой, термодинамически контролируемой стадии), а последующее кинетически контролируемое протонирование дает смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров.

2. Электросинтез нуклеофильного эквивалента глицина и последующие *one-pot* реакции как метод стереоселективной α -(*S*)-функционализации аминокислот в координационной сфере Ni(II)

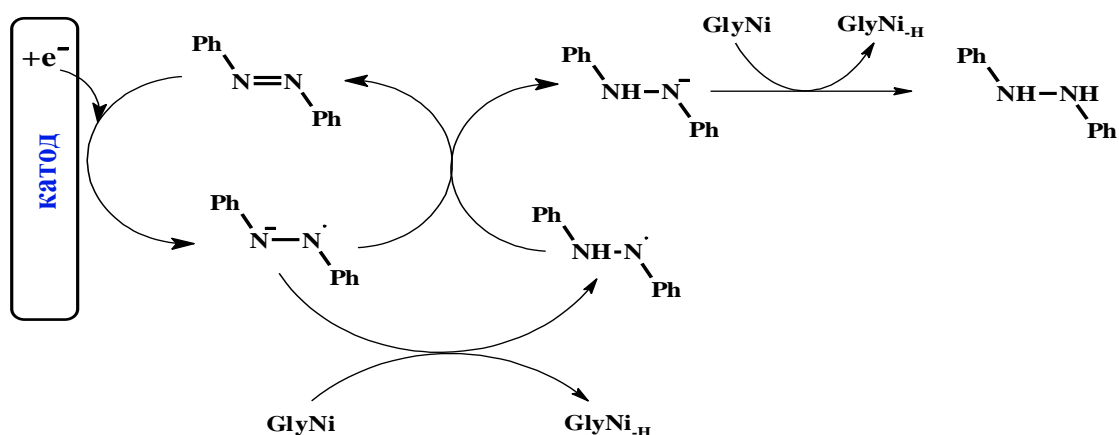
2.1 *One-pot* депротонирование – димеризация

Прямая активация α -аминокислотного фрагмента представляет особый интерес для проведения стереоселективного электрохимического синтеза прекурсоров

функционализированных аминокислот. В настоящей работе было обнаружено, что комплекс **GlyNi** может быть количественно депротонирован под действием электрохимически генерированного основания (EGB), что является удобной альтернативой классическим основаниям. Количество EGB легко контролировать, измеряя количество пропущенного через раствор электричества; оно образуется из неактивных предшественников, которые устойчивы при хранении и удобны в обращении. Отсутствие избытка основания в реакционной смеси позволяет избежать побочных реакций между вторым электрофильным реагентом и основанием при реализации многостадийных *one-pot* превращений.

В качестве предшественника EGB нами был выбран азобензол, анион-радикал которого обладает достаточно высокой основностью, чтобы количественно депротонировать комплекс **GlyNi**. Последующее протонирование и быстрое восстановление дает анион гидразобензола (pK_a 26.1), который является ещё более сильным основанием, чем анион-радикал азобензола (схема 3):

Схема 3.



Образование депротонированной формы **GlyNi_H** подтверждено данными спектроэлектрохимического UV – Vis исследования (наблюдается характеристический максимум поглощения при 458 нм); возможность количественного депротонирования комплекса **GlyNi** доказана методом CV. Последовательное добавление к раствору азобензола комплекса **GlyNi** приводит к уменьшению пика ревосстановления анион-радикала азобензола и появлению пика окисления карбаниона глицинового комплекса (-0.38 В vs. Ag/AgCl/KCl) и пика окисления гидразобензола (+0.46 В) (рис. 2). Пик восстановления **GlyNi** при низких скоростях развёртки потенциала (50 – 400 мВ) не наблюдается, что указывает на его количественное превращение в депротонированную форму за время сканирования потенциала (0.6-5 с). Избыток анион-радикала азобензола в растворе может быть при необходимости окислен при потенциале -1.0 В.

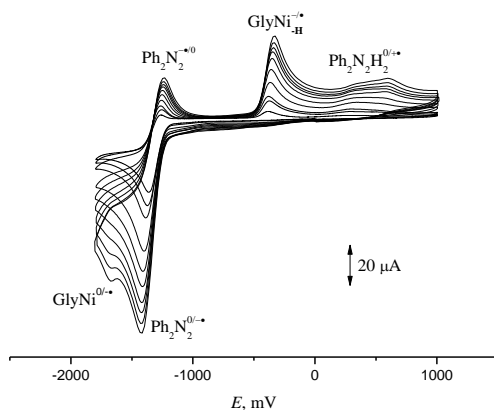
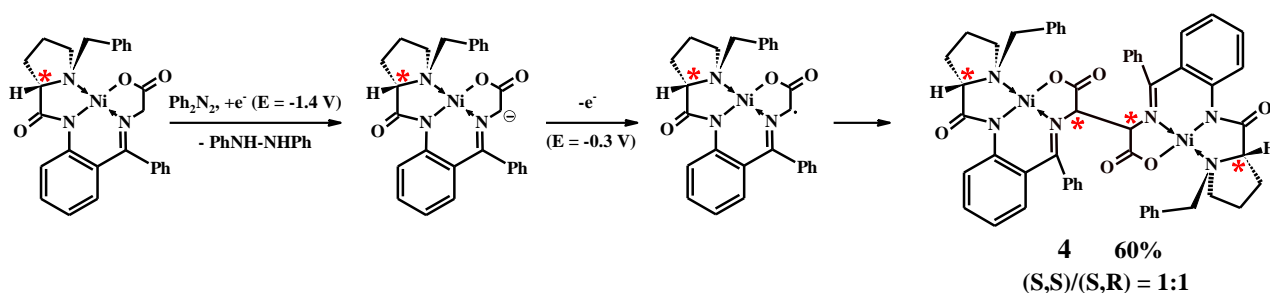


Рис. 2. Вольтамперограммы раствора **GlyNi** (1 мМ) и **Ph₂N₂** (1 мМ) в ацетонитриле при различных скоростях развёртки потенциала (50 – 800 мВ/с, Pt, CH₃CN, 0.05 М Bu₄NBF₄, vs. Ag/AgCl/KCl.)

Поскольку р-орбиталь α-атома углерода аминокислотного фрагмента в анионе **GlyNi_{-H}** вносит наибольший вклад в ВЗМО, его окисление приводит к С-центрированным радикалам, которые претерпевают димеризацию. Препаративное потенциостатическое (–0.1 В) *one-pot* окисление карбанионов **GlyNi_{-H}**, генерированных электрохимически, позволило получить в соотношении 1:1 новые диастереомерные Ni(II) комплексы диаминоянтарной кислоты с (*S,S*)- и (*S,R*)-конфигурациями двух α-атомов углерода остатка диаминодикарбоновой кислоты, которые были выделены в оптически чистом виде, что было подтверждено данными HRMS, ЯМР (¹H, ¹³C) и PCA (Схема 4). Интересно, что (*R,R*) диастереомер в реакции не образуется, что может быть связано с пространственной затруднённостью сближения двух радикалов с *re*-стороны плоскости радикального центра из-за взаимного отталкивания бензильных групп двух радикалов.

Схема 4.



Как следует из данных PCA (рис. 3), С-С связь между двумя мономерными фрагментами слегка удлинена (~1.56 Å вместо обычных 1.54 Å) из-за 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

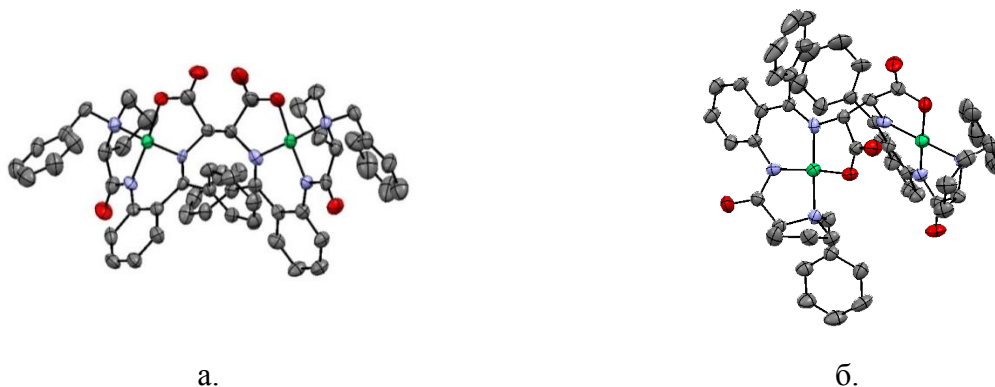


Рис. 3. Данные PCA комплексов а. (*S,S*)-4; б. (*S,R*)-4

мономерных фрагментов имеют конформацию «конверта». Поворот вокруг σ -связи C-C, соединяющей два мономерных фрагмента, должен сопровождаться значительными пространственными затруднениями. Изучение изменения формы сигналов протонов α -СН-группы двух ротамеров при варьировании температуры (от -47°C до $+53^\circ\text{C}$) позволило определить значения кинетических параметров наблюдаемого процесса вращения вокруг связи C(α)-C(α'): энтальпия активации составила $\Delta H_{\text{AB}}^\ddagger = 11.6 \pm 0.4$ ккал/моль, а энтропия активации $\Delta S_{\text{AB}}^\ddagger = -6 \pm 1$ ккал/моль. 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.

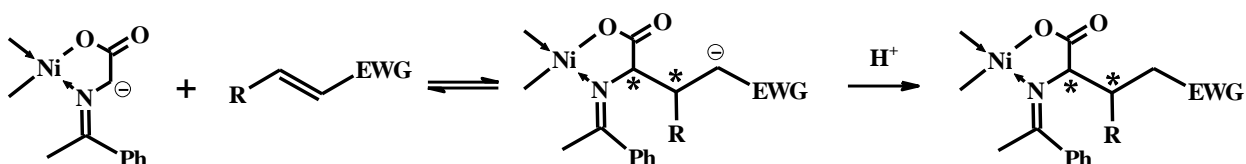
Методом динамической спектроскопии ЯМР удалось выявить ещё одну интересную особенность комплекса (*S,S*)-4. Обсуждавшийся выше процесс заторможенного вращения сопровождается ещё одним динамическим процессом, наблюдение которого становится возможным при температурах выше -10°C : вращением фенильного заместителя бензофенонового фрагмента. Значение свободной энергии активации вращения фенильного кольца ΔG^\ddagger составляет ~ 13 ккал/моль при 10°C . В пределах ошибки измерения это значение совпадает с энергией активации процесса вращения вокруг связи C(α)-C(α') (которая при той же температуре равна 13.3 ккал/моль). Полученные результаты показывают, что оба процесса протекают практически параллельно: вращение вокруг связи C(α)-C(α') сопровождается вращением фенильных колец. Следует отметить, что заторможенное вращение незамещённого фенильного кольца представляет собой весьма редкое явление.

2.2 *One-pot* депротонирование – реакции с различными электрофилами

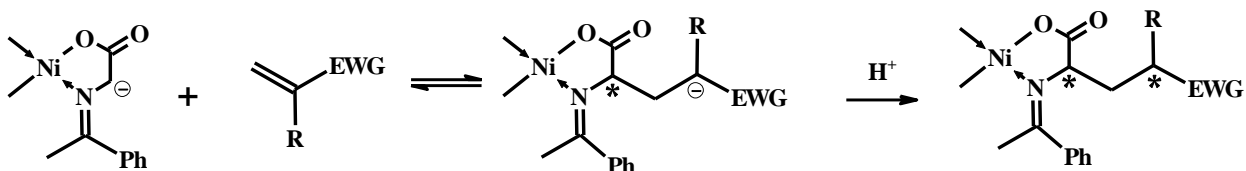
Депротонированная форма комплекса **GlyNi** является C-нуклеофилом и может быть введена в реакции с различными электрофилами. Благодаря строгому контролю концентрации основания в реакционной смеси электрохимическими методами, становится

возможным проведение последовательных *one-pot* реакций с несколькими электрофильными реагентами. Для этого необходимо, чтобы после взаимодействия с первым электрофилом в аддукте сохранялся анионный центр, как, например, в случае реакций Ad_{Nu} к акцепторам Михаэля.

Исследованные в работе акцепторы Михаэля можно разбить на два типа: 1,2- и 1,1-дизамещённые активированные алкены; стереоконтроль реакции присоединения для них различен. В первом случае в реакциях с электрогенерированным GlyNi_H оба асимметрических атома углерода появляются уже на первой, обратимой стадии присоединения нуклеофила и соотношение стереоизомеров определяется только относительной термодинамической стабильностью диастереомерных анионных аддуктов, образующихся на первой стадии:



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



Это полностью подтверждают экспериментальные данные (Схема 5).

Схема 5.

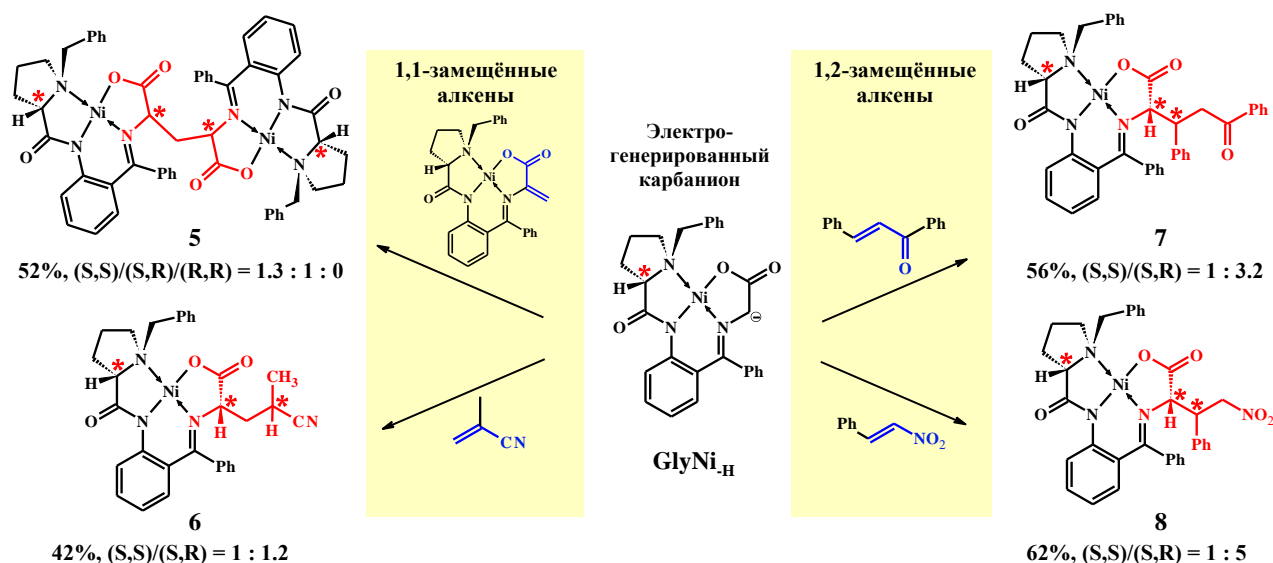
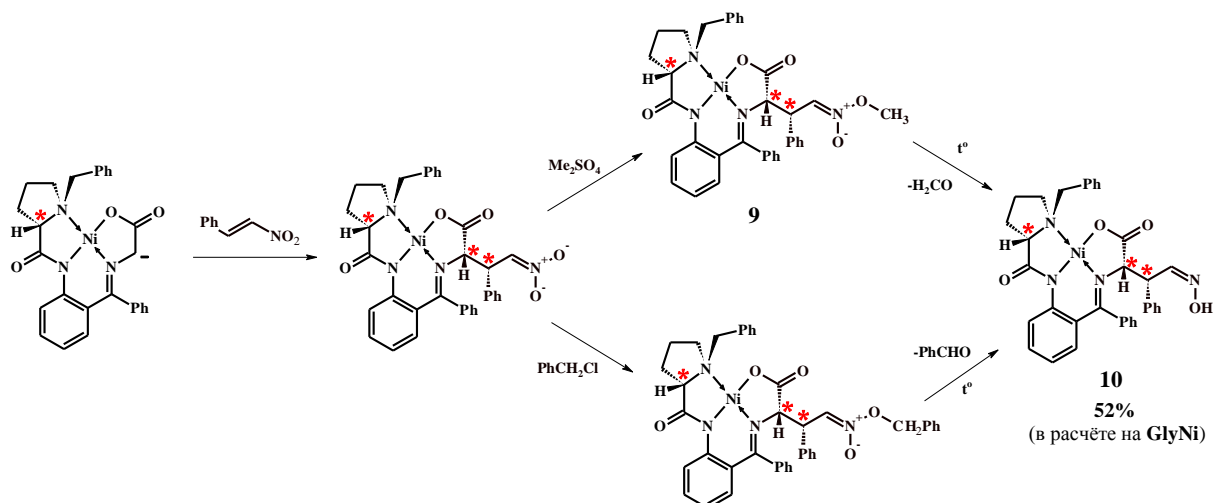


Схема 6.



Комплекс **9** стабилен при комнатной температуре, но разлагается при кипячении в хлороформе с выделением формальдегида, давая соответствующий оксим **10**, что было доказано методами ESI-HRMS и ЯМР (включая 2D):

Аналогичная цепочка превращений электрогенерированного карбаниона **GlyNi_H** была проведена с бензилхлоридом в качестве второго электрофильного агента (схема 6). Таким образом, на примере реакции с нитростиролом 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 -фениласпарагиновой кислоты.

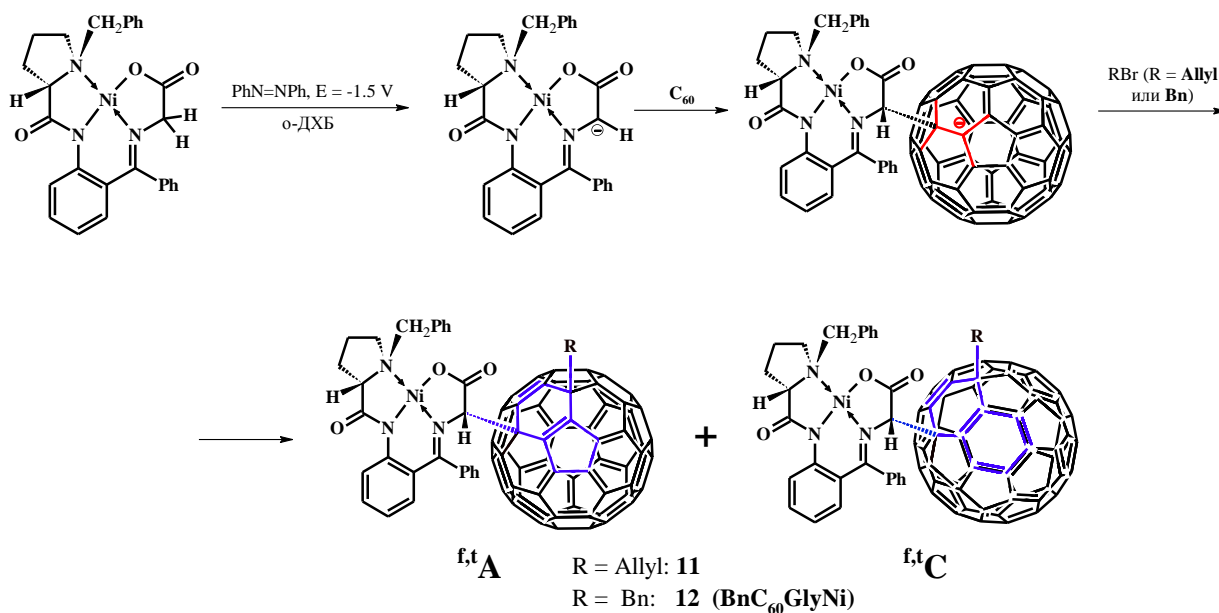
2.3. *one-pot* взаимодействие электрохимически генерированного **GlyNi_H** с C_{60} и дополнительными электрофильными агентами

Хотя молекула C_{60} по своему уникальна, она обладает большим средством 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 C_{60} 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.

Применение электрогенерированных оснований позволяет проводить депротонирование в растворителях разной природы, в том числе и слабополярных, как, например, *o*-дихлорбензол, который используется в химии фуллеренов. Электрохимическое депротонирование проводилось как описано выше. Добавление к

GlyNi_H насыщенного раствора фуллерена в *o*-ДХБ привело к появлению окраски, характерной для анионов фуллерена. Последующее добавление второго электрофила – аллилбромида или бензилбромида позволило получить фуллеренсодержащие комплексы:

Схема 7.



ВЭЖХ анализ показал образование двух продуктов (в соотношении 1.5 : 1 для **11** и 2 : 1 в случае **12**), которые дают идентичный отклик в ESI-HRMS и UV-Vis спектрах и соответствуют изомерным аддуктам C₆₀ с **GlyNi** и аллильным и бензильным остатком, соответственно. Максимум поглощения, наблюдающийся при 445 нм в спектрах двух обнаруженных методом ВЭЖХ компонент, указывает на то, что выделенные фракции состоят только из 1,4-бис-аддуктов.

Бензильные аддукты были разделены методом препаративной ВЭЖХ с ахиральной колонкой и специально подобранным элюентом (толуол/гесан/ацетонитрил 60 : 33 : 7 по объёму), что позволило получить два индивидуальных соединения и исследовать их строение с использованием широкого набора методов.

Из данных ЯМР ¹H и ¹³C, с полным отнесением сигналов, с использованием 2D методик (HSQC и HMBC) следует, что фуллереновый заместитель в обоих изомерах связан непосредственно с α-атомом углерода. Выделенные соединения являются 1,4-бис-аддуктами фуллерена: более отдалённое расположение аддендов на фуллереновой сфере можно исключить по данным NOESY, а 1,2-аддукты – на основании электронных спектров поглощения и DFT расчетов. Наибольший вклад в ВЗМО анионного аддукта вносят р-орбитали в положениях 2 и 4 шестиугольных граней, однако положение 2 располагается непосредственно под атомом Ni и пространственно экранировано фрагментом комплекса, тогда как положение 4 доступно для атаки электрофила. Таким

образом, полученные соединения являются стереоизомерами, а не структурными региоизомерами.

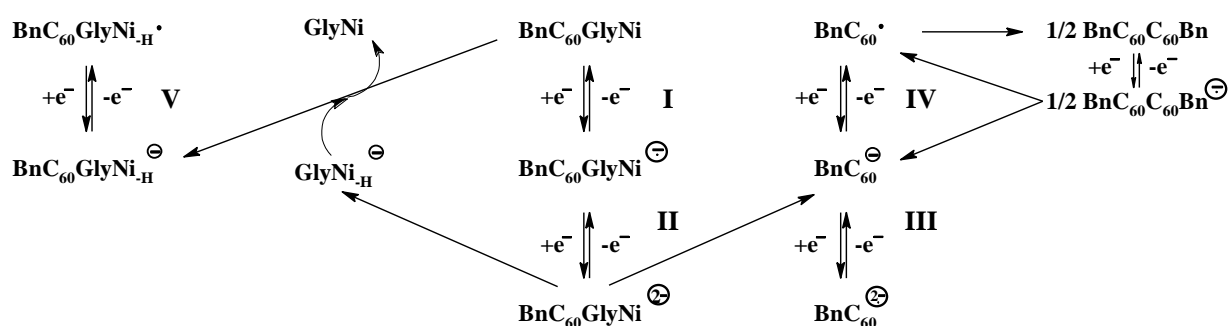
Присоединение двух различных ахиральных аддендов к положениям 1 и 4 шестиугольной грани фуллерена приводит к образованию смеси двух энантиомеров: $^{f,t}A$ и $^{f,t}C$. Если хотя бы один адденд содержит элементы хиральности, то образующиеся $^{f,t}A$ - и $^{f,t}C$ -1,4-бисаддукты будут диастереомерными. В ходе реакции присоединения **GlyNi_n** к фуллерену образуется еще один новый стереоцентр при α -атоме углерода; следовательно, 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. Тот факт, что образуются только два диастереомера с очень близкими оптическими свойствами и временами удерживания, указывает на то, что реакция полностью стереоселективна по α -атому углерода и выделенные комплексы представляют собой (*S*, $^{f,t}A$)- и (*S*, $^{f,t}C$)-диастереомеры. Это подтверждают и данные КД-спектров: для обоих изомеров в области 400-450 нм наблюдается отрицательный эффект Коттона, что свидетельствует о том, что оба имеют (*S*)-конфигурацию α -углеродного атома.

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 чувствительны к конфигурации сигналы диастереотопных метиленовых групп бензильного фрагмента, связанного с фуллереновым ядром, а также α -аминокислотных протонов, поскольку именно эти атомы наиболее пространственно сближены с фуллереновым каркасом и испытывают влияние магнитной анизотропии различных его фрагментов. Оказалось, 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 (метод TDDFT с негибридным функционалом PBE и базисом cc-pVDZ в TDA-приближении с применением сольватационной модели COSMO).

Вольтамперометрическое исследование комплекса ($^{f,t}C$ -**12**) позволило прояснить вопрос об устойчивости его редокс-форм по отношению к диссоциации связи между фрагментом **GlyNi** и фуллереновым каркасом и о возможности переноса заряда между электроактивными фрагментами. ВЗМО данного комплекса локализована

преимущественно на Ni-содержащем фрагменте. Установлено, что в нейтральной молекуле ${}^{f,t}\text{C-12}$ имеет место перенос заряда с Ni-содержащего фрагмента на фуллереновый каркас. Анион-радикал ${}^{f,t}\text{C-12}$ устойчив; связь между фуллереновым ядром и аминокислотой в ${}^{f,t}\text{C-12}$ рвётся только после переноса второго электрона в ходе электрохимического восстановления. Образующийся при этом карбанион GlyNi_H способен депротонировать исходный комплекс ${}^{f,t}\text{C-12}$, поскольку последний обладает большей СН-кислотностью вследствие наличия при α -атоме углерода акцепторного фуллеренового заместителя. Наблюдаемый вид вольтамперограммы можно объяснить в рамках схемы 8:

Схема 8.

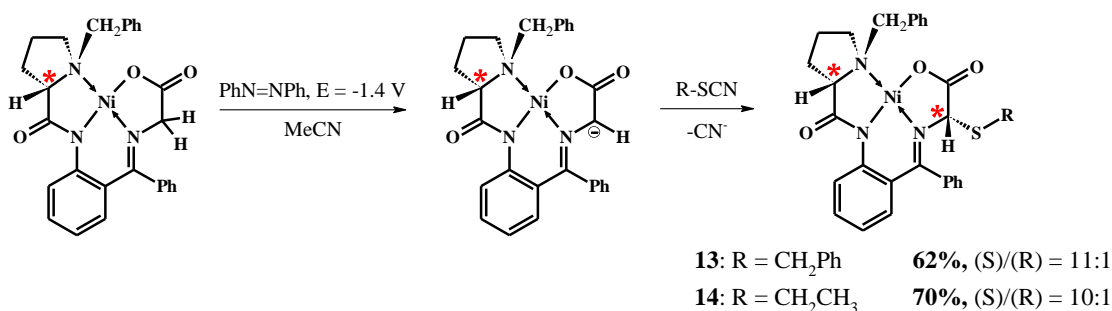


Следует подчеркнуть, что нам впервые удалось выделить в индивидуальном виде и охарактеризовать широким набором методов ${}^{f,t}\text{A-}$ и ${}^{f,t}\text{C-}$ диастереомерные 1,4-аддукты фуллерена, обладающие хиральной π -системой. Все полученные ранее соединения этого типа были выделены только в виде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

2.4. Электрохимическое тиоалкилирование глицина

Интересными электрофильными реагентами являются алкилтиоцианаты, поскольку их взаимодействие с нуклеофилами может протекать по трём реакционным центрам: алкильному углероду, атому серы или цианидному атому углерода. В работе изучено взаимодействие бензил- и этилтиоцианатов с электрохимически депротонированным комплексом GlyNi в ацетонитриле, которое, как оказалось, приводит к введению алкилсульфанильного фрагмента в α -положение аминокислоты в составе комплекса:

Схема 9.



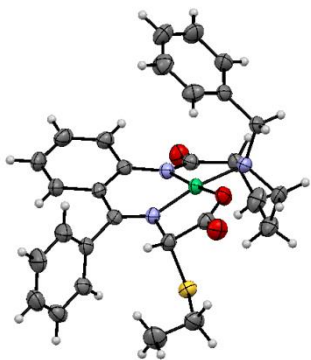
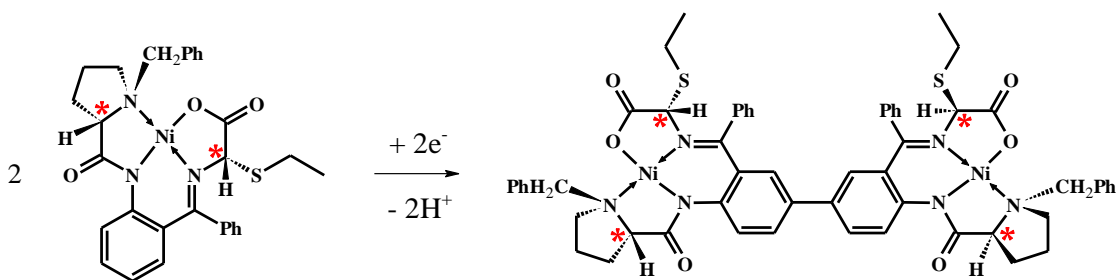


Рис. 5. Данные PCA соединения **14**.

Строение полученного комплекса подтверждено данными HRMS, ЯМР ^1H и ^{13}C (2D методики HSQC, HMBC, полное отнесение сигналов); (*S*)-конфигурация α -атома углерода аминокислотного фрагмента основного изомера определена методом PCA (рис. 5). Преимущественное образование (*S*)-диастереомера обусловлено тем, что переходное состояние реакции образования (*R*)-диастереомера дестабилизировано отталкиванием объёмного серусодержащего фрагмента и бензильной группы остатка (*S*)-бензилпролина.

С целью установления возможности электрохимической активации алкилсульфанильной группы в составе комплекса **14** были изучены его электрохимические свойства. Оказалось, что 2-х электронное восстановление ($E^{\text{Red}} = -1.63 \text{ В}$) вызывает расщепление связи C-S с образованием **GlyNi_H** и аниона алкилсульфида. Окисление комплекса **14** ($E^{\text{Ox}} = 1.38 \text{ В}$) не затрагивает алкилсульфанильный фрагмент и протекает аналогично окислению комплекса **GlyNi** (см. схему 1), приводя к новому серусодержащему димерному Ni комплексу со связью между орто-фениленовыми фрагментами, что было подтверждено потенциостатическим электролизом с выделением продукта (HRMS, ЯМР ^1H).

Схема 10.



15

3. Электрохимический способ распознавания (*S,R*)- и (*S,S*)-диастереомерных биядерных комплексов Ni(II)

Использование электрохимической активации позволило получить ранее недоступные гомологические ряды (*S,R*-) и (*S,S*)- биядерных комплексов Ni(II) (**LNi-Gly-(CH₂)_n-Gly-NiL**; $n = 0,1,2$), что дало возможность провести фундаментальное исследование влияния стереоконфигурации на электрохимические свойства комплексов. 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 ($n = 2$). Согласно данным DFT-расчетов и ЯМР (^1H , ^{13}C), электронная плотность в (S,R)-димерах (в отличие от (S,S)-) распределена неравномерно между двумя моноядерными фрагментами. Такая поляризация молекул несимметричных димеров приводит к тому, что их граничные орбитали (а также ОЗМО карбокатионов) 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), как и ОЗМО катион-радикала. Для $n = 1$ наблюдается обратная картина. В анион-радикалах (S,R)-диастереомеров, а также в нейтральных, катион- и анион-радикальных формах (S,S)-диастереомеров, электронная плотность симметрично распределена между моноядерными фрагментами. Поляризация, наблюдаемая в (S,R)-димерах, приводит к тому, что они окисляются и восстанавливаются легче, чем (S,S)-димеры, для которых электрохимическая щель оказывается существенно больше. Это позволяет различить диастереомеры с различной конфигурацией α -углеродных атомов аминокислотных фрагментов комплексов электрохимически. Различие проявляется и в значениях химсдвигов: так, сигналы ядер атомов (R)-части молекулы ($n = 2$) сдвинуты в более слабое поле, по сравнению с сигналами соответствующих ядер (S)-части (рис. 6 а), что подтверждает наличие внутримолекулярного переноса заряда. (R)-фрагмент комплекса (S,R)-3 является положительным концом диполя, а (S)-фрагмент – отрицательным, что было подтверждено расчётом вектора дипольного момента молекулы (рис. 6 б).

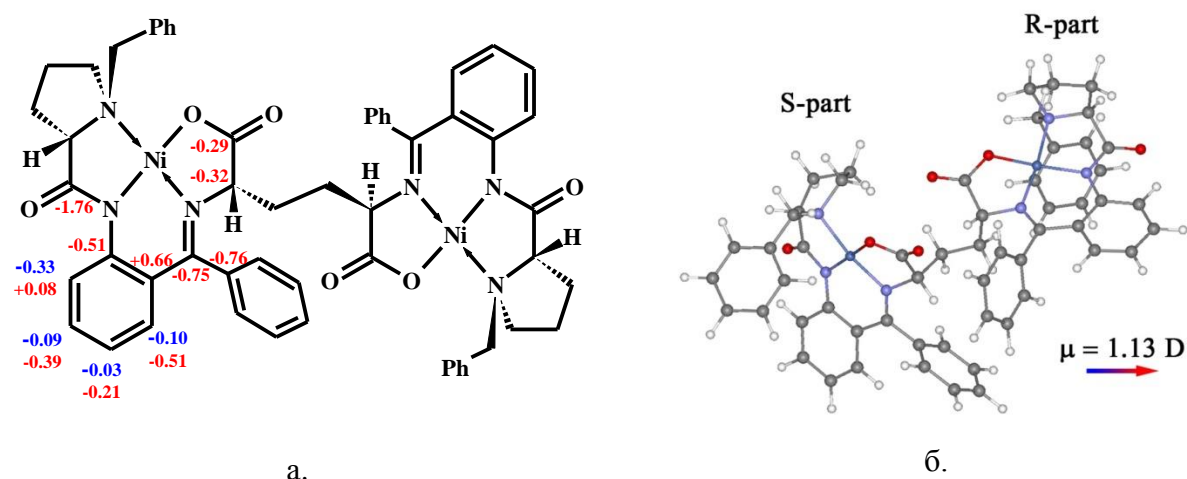


Рис. 6. а. Разница химических сдвигов ядер ^{13}C и ^1H (S)- и (R)-фрагментов (S,R)-3. б. Дипольный момент комплекса (S,R)-3 (DFT-расчёт, PBE/L1).

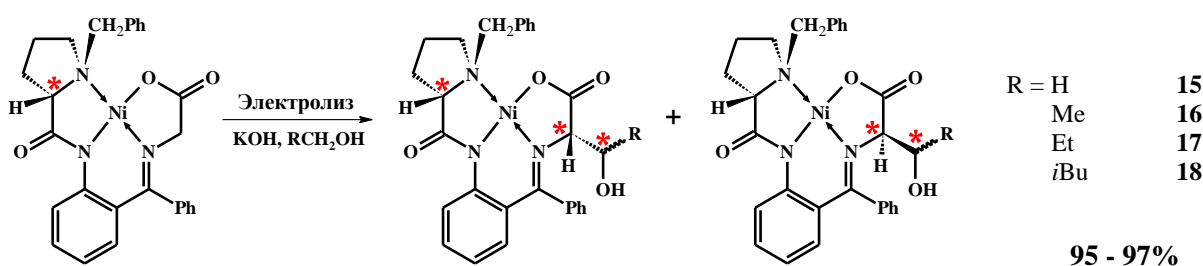
Наблюдаемое различие в электрохимическом поведении (S,R)- и (S,S)-димеров не связано с различием координационных полиэдров ионов Ni(II) в нейтральных и заряженных формах комплексов (по данным DFT- расчетов, они практически идентичны), а объясняется орбитальным взаимодействием фрагментов молекул, на которое

накладывается влияние эффектов сольватации. Ранее такой механизм влияния стереоконфигурации на редокс-свойства молекул известен не был.

4. Электрохимическое α -гидроксиалкилирование глицина

Методология электрогенерированных реагентов была применена нами для разработки метода стереоселективного гидроксиалкилирования глицинового комплекса, с целью получения Ni прекурсоров энантимерно чистых β -гидрокси- α -аминокислот, которые являются важными компонентами физиологически активных пептидов. Оказалось, что гальваностатический электролиз раствора **GlyNi** в метаноле в присутствии гидроксида калия в качестве фонового электролита, приводит к присоединению гидроксиметильной группы к α -положению остатка глицина. Замена метанола на другие первичные спирты (этанол, н-пропанол, 3-метилбутанол) показала общность предложенного подхода:

Схема 11.



Суммарный выход диастереомерных продуктов для первых трёх членов гомологического ряда спиртов составляет 95 – 97%; проведение реакции с высшими спиртами, например, с изоамиловым спиртом в качестве растворителя, осложняется их низкой полярностью. Однако нам удалось выделить Ni прекурсор, содержащий остаток (*R*)-2-изобутилсерина. Следует отметить, что данная аминокислота ранее не была известна. Продукты были разделены хроматографически и их состав и строение были доказаны методами ESI-HRMS и ЯМР ^1H , ^{13}C (включая 2D ЯМР: COSY, HSQC и HMBC). Конфигурация стереоцентров была определена на основе анализа корреляций в спектре NOESY, а также с использованием найденной в работе зависимости химсдвига протона Н-8 от конфигурации α -аминокислотного центра (см. ниже).

Из анализа спектров ЯМР ^1H более 20-ти Ni комплексов с хиральными основаниями Шиффа аминокислот можно заключить, что химический сдвиг сигнала протона Н-8 (рис. 7) зависит от конфигурации α -атома углерода аминокислотного фрагмента: в комплексах с (*R*)-конфигурацией он лежит в диапазоне 8.45 – 8.60 м.д, а для (*S*)-конфигурации характерен более сильнополюсный интервал (8.00 – 8.35 м.д.). Возможно,

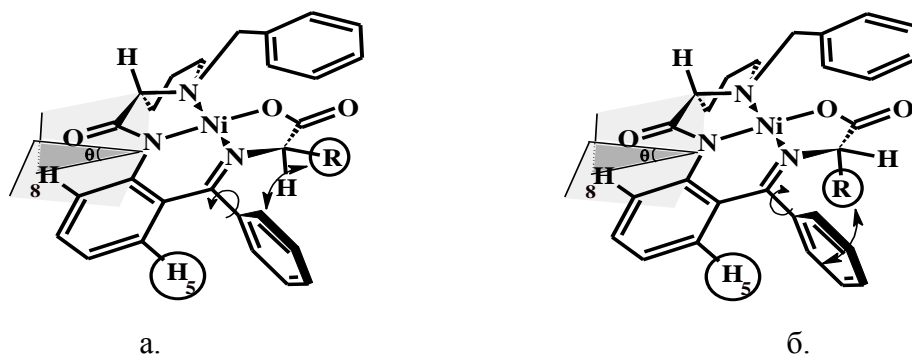


Рис. 7. Влияние конфигурации α -атома углерода на конформацию комплексов Ni(II) с основаниями Шиффа аминокислот и (S)-BPB.

это связано с различным относительным расположением в пространстве протона H-8 и карбонильной группы амидного фрагмента, которое определяется двугранным углом θ (рис. 7). В комплексах с (S) конфигурацией θ составляет в среднем около 15° , а в случае (R)-конфигурации он находится вблизи нуля (например, для (R)-AlaNi $\theta = -1^\circ$). Этот вывод согласуется и с данными PCA. Таким образом, протон H-8 для (R)-конфигурации оказывается в узловой плоскости π -орбиталей карбонильной группы, где дезэкранирование ядер за счёт магнитной анизотропии карбонильной группы максимально, что приводит к слабопольным значениям химсдвига H-8. На основании обнаруженной корреляции можно заключить, что основные фракции (табл. 1, строки 3,5, 7,8) комплексов β -этилсерина и β -изобутилсерина имеют (R)-конфигурацию α -атома углерода аминокислотного фрагмента, а минорным следует приписать (S)-конфигурацию.

Таблица 1. Влияние условий реакции на выход и стереоселективность гидроксильного алкилирования

№	Спирт	c(KOH), M	Время выдерживания реакционной смеси после окончания электролиза, ч	Соотношение диастереомеров (R,S) / (S,R)	Суммарный выход диастереомерных продуктов, %
1	CH ₃ OH	0.1	0	0 : 100*	97
2	CH ₃ OH	0.5	0	48 : 52*	97
3	CH ₃ OH	0.5	2	91 : 9*	97
4	CH ₃ CH ₂ OH	0.5	0	66 : 34	95
5	CH ₃ CH ₂ OH	0.5	2	95 : 5	95
6	n-PrOH	0.5	0	37 : 63	95
7	n-PrOH	0.5	2	83 : 17	95
8	iPrOH+iAmOH (1:1)	0.5	2	75:25	10

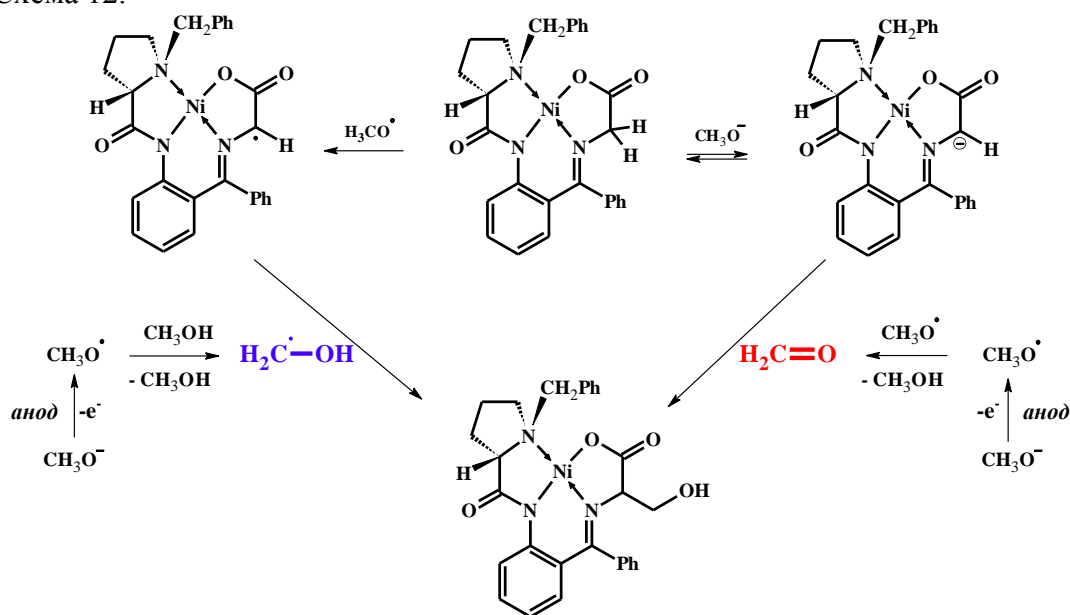
* приведено соотношение (R/S) изомеров

Соотношение диастереомерных продуктов зависит от основности среды и времени выдерживания послереакционной смеси.

В сильно основных средах, при выдерживании реакционной смеси в течение 2-х часов после окончания электролиза удается получать термодинамически более устойчивый (R)-продукт (для метанола) и (R,S) продукт (для остальных спиртов) с высокой стереоселективностью (de до 94%). В слабоосновных средах, в условиях кинетического контроля, стереоселективно образуется диастереомер с (S)-конфигурацией аминокислотного центра (de = 100%).

Образование комплекса, содержащего остаток β-гидрокси-α-аминокислоты, происходит при взаимодействии комплекса **GlyNi**, депротонированного под действием OH⁻, с генерируемым *in situ* альдегидом. С-центрированные гидроксиметильные радикалы также могут взаимодействовать с радикальной формой комплекса. На примере метанола схема реакции выглядит следующим образом (схема 12):

Схема 12.



Разработанный в настоящей работе подход аппаратно прост и позволяет получать различные диастереомеры оптически чистых производных β-гидрокси-α-аминокислот из доступного и дешёвого сырья (спиртов), служащего одновременно реагентом и растворителем. Это обуславливает перспективность метода для использования в промышленности.

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 энантиомерно 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 энантиомерно 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 характеристичного 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.

Список публикаций:

1. 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**, 33, pp. 4639–4654.
2. T. V. Magdesieva, O.A. Levitskiy, Yu. K. Grishin, A. A. Ambartsumyan, M. A. Kiskin, A. V. Churakov, K. K. Babievsky, K. A. Kochetkov, *Electrochemically Deprotonated Chiral Nickel(II) Glycinate in Stereoselective Nucleophilic Addition to Michael Acceptors: Advantages and Limitations* // *Organometallics*, **2014**, 33, pp. 4629–4638
3. T. V. Magdesieva, O.A. Levitskiy, Y. K. Grishin, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, *New binuclear Ni(II)–glycinate homologues: electrochemically distinguishable diastereomers* // *Electrochimica Acta*, **2015**, 179, pp. 263–275.
4. Т. В. Магдесиева, О. А. Левицкий, А. А. Амбарцумян, К. А. Кочетков, Способ электрохимического стереоселективного α -гидроксиалкилирования глицина, Патент РФ № 2575710 от 27.01.2016
5. Т. В. Магдесиева, О. А. Левицкий, А. А. Амбарцумян, К. А. Кочетков, Способ получения энантиомерно чистых (^{f,t} A) и (^{f,t} C) 1,4 -аддуктов [60]фуллерена, заявка № 2015127873 от 10.07.2015.
6. T. V. Magdesieva, O. A. Levitskiy, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, *New Ni(II) binuclear complexes: targeted diastereoselective electrosynthesis* // 20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry 30 June – 4 July, 2013, St Andrews, Scotland, p.48
7. O. A. Levitskiy, T. V. Magdesieva, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, *Diastereoselective oxyalkylation of aminoacids with in situ electrogenerated aldehydes in Ni(II) coordination environment* // 46th Heyrovský Discussion Molecular Electrochemistry in organometallic science Castle Třešť, Czech Republic June 23 – 27, 2013, p. 31
8. O. A. Levitskiy, T. V. Magdesieva, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, Yu. K. Grishin, *Electrochemical probe for an absolute configuration of novel diastereomeric binuclear Ni(II) glycinate* // 10th ECHEMS conference “Electrochemistry in molecular understanding”, 17th to 20th June 2014, Wells, Somerset, UK, p. 68
9. T. V. Magdesieva, O. A. Levitskiy, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, Yu. K. Grishin, *One-pot multistep transformations of electrochemically deprotonated Ni(II) glycinate: new synthetic possibilities* // 10th ECHEMS conference “Electrochemistry in molecular understanding”, 17th to 20th June 2014, Wells, Somerset, UK, p. 27
10. T. V. Magdesieva, O. A. Levitskiy, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, Yu. K. Grishin, *Electrochemically induced transformations in Ni(II) coordination environment: new possibilities for stereoselective amino acids functionalization and for creating precursors of metal-containing*

chiral materials // 65th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, Lausanne, Switzerland, ise141036

11. О. А. Левицкий, *Новые синтетические возможности электрохимически активированных стереоселективных превращений в координационной сфере Ni(II)* // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2014» / Отв. ред. А.И. Андреев, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов. [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс, 2014, 2200_72984_a71597
12. О. А. Левицкий, А.А. Амбарцумян К.А. Кочетков Т.В. Магдесиева, *Стереоселективное электрохимическое α -гидроксиалкилирование производных глицина* // WSOC 2015 Зимняя конференция молодых учёных по органической химии 18-21 января 2015 г. стр. 65
13. T. V. Magdesieva, O. A. Levitskiy, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, *Stereoselective electrosynthesis in metal coordination environment: advantages and limitations* // International conference “Organometallic and Coordination Chemistry: Achievements and Challenges.”, Нижний Новгород, Россия, 18-23 сентября 2015 г.
14. T. V. Magdesieva, O. A. Levitskiy, A. A. Ambartsumyan, K. A. Kochetkov, *Ni(II) Amino Acid/Shiff-base Complexes as Precursors for New Metal-Containing Chiral Electroactive Materials* // International Workshop on The Electrochemistry of Electroactive Materials (WEEM-2015), Bad Herrenalb, Германия, 31 мая - 5 июня 2015 г.