

Органический катализ асимметрической альдольной реакции. Катализаторы и реагенты

С.Г.Злотин, А.С.Кучеренко, И.П.Белецкая

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук

119991 Москва, Ленинской просп., 47, факс (499) 135–5328

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет

119992 Москва, Ленинские горы, факс (495) 932–8846

Настоящий обзор посвящен применению асимметрического органокатализа в альдольной реакции, являющейся важнейшим методом формирования связей углерод–углерод в органических соединениях. В обзоре рассмотрены механизм енаминного катализа и основные типы органокатализаторов альдольной реакции, систематизированы данные о реакциях этого типа с участием карбонильных соединений различного электронного и пространственного строения. Значительное внимание уделено вопросам влияния структуры органокатализаторов на регио-, стерео- и энантиоселективность внутримолекулярных и межмолекулярных альдольных реакций.

Библиография — 355 ссылок.

Оглавление

I. Введение	796
II. Основные этапы становления и развития органокатализа	797
III. Механизм енаминного катализа альдольной реакции	798
IV. Органические катализаторы альдольной реакции	798
V. Области применения органокаталитической асимметрической альдольной реакции	804
VI. Влияние структуры катализатора на протекание альдольных реакций	818
VII. Альдольные реакции в присутствии иммобилизованных органокатализаторов	834
VIII. Заключение	840

I. Введение

Цель настоящего обзора — ознакомить читателей с новым, быстро развивающимся направлением современной синтетической органической химии, дающим возможность решить многие проблемы асимметрического катализа.

Важность получения соединений в энантиомерно чистой форме не вызывает сомнений, так же как и то, что наиболее приемлемым способом достижения этой цели является асимметрический катализ, который позволяет синтезировать

целевые продукты с высокой энантиомерной чистотой, используя каталитические количества хирального соединения. Совсем недавно понятие «асимметрический катализ» ассоциировалось с катализом комплексами металлов, при котором металл помимо активации реагентов осуществлял передачу хиральной информации посредством формирования переходного состояния (ПС). Взаимное расположение катализатора и реагентов в таком ПС обеспечивало образование хирального продукта реакции. Работы в области асимметрического гидрирования и окисления под действием комплексов металлов были отмечены в 2001 г. Нобелевской премией по химии (Б.Шарплесс, Р.Нойори, У.Ноулз).

Органические соединения, молекулы которых имеют небольшие размеры, уже давно применяют в качестве катализаторов в химическом, но не в ферментативном катализе. Однако только недавно, несмотря на известные отдельные примеры, возникла идея использовать молекулы, содержащие хиральные центры, как катализаторы, заменяющие ферменты. Отметим, что эти молекулы даже больше подходят на роль искусственных ферментов, чем хиральные комплексы переходных металлов, поскольку механизм их действия (енаминный и иминиевый катализ) аналогичен таковому у природных ферментов — альдозазы и декарбонилазы. Именно такой катализ получил название «органокатализ».

В первом обзоре из нашей серии работ, посвященных применению органокатализаторов в органическом синтезе, мы детально рассматриваем альдольную реакцию. Эта реак-

С.Г.Злотин. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза ИОХ РАН.

Телефон: (499) 137–1353, e-mail: zlotin@ioc.ac.ru

А.С.Кучеренко. Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (499) 137–1353, e-mail: Alexkucherenko@yandex.ru

Область научных интересов авторов: асимметрический органический синтез, органокатализ, «зеленая химия».

И.П.Белецкая. Академик РАН, профессор, заведующая лабораторией элементоорганических соединений химического факультета МГУ. Телефон: (499) 939–3618, e-mail: beletska@org.chem.msu.ru

Область научных интересов: органический синтез, металлокомплексный катализ.

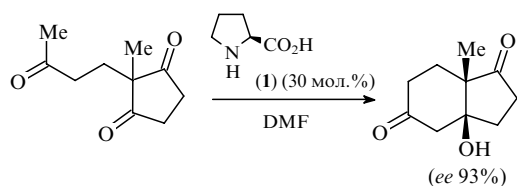
Дата поступления 17 февраля 2009 г.

ция широко используется в природе для создания связи углерод–углерод в живых системах (метаболизм). Предполагается, что именно альдольные реакции с участием формальдегида и гликолевого альдегида, катализируемые входящими в состав метеоритов энантиомерно обогащенными аминокислотами, привели к образованию углеводов на Земле.¹ К настоящему времени в области органокатализа в целом^{2–4} и его применения в асимметрической альдольной реакции в частности^{5–7} накоплен огромный экспериментальный материал, который отражен в нескольких велико-лепных обзорах и книгах, опубликованных на английском языке. В данной работе эта исключительно интересная и перспективная область исследований впервые обобщена для российских читателей. Учитывая значительный объем информации и динамику развития исследований в рассматриваемой области, мы сочли целесообразным поделить весь материал на две части. В первом обзоре, предлагаемом вниманию читателя, рассмотрены история становления и развития органокатализа, катализаторы и реагенты, применяемые в асимметрической альдольной реакции, их влияние на регио-, стерео- и энантиоселективность процессов, а также реакции под действием иммобилизованных органокатализаторов. Во втором обзоре, который планируется опубликовать в одном из последующих выпусков этого журнала, будет рассмотрено влияние реакционной среды на органокаталитические альдольные реакции и применение их для получения хиральных природных и синтетических биологически активных веществ. В настоящем обзоре обобщены наиболее важные публикации, при этом особое внимание уделено работам, опубликованным в 2007–2009 гг. и не вошедшим в предыдущие статьи и монографии.

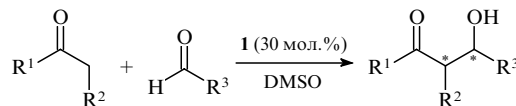
II. Основные этапы становления и развития органокатализа

Термин «органокатализ» был введен Оствальдом⁸ еще в 1900 г., для того чтобы объединить проявляющие каталитические свойства органические соединения, молекулы которых имеют небольшие размеры, в специальную группу, отличив их от ферментов и неорганических катализаторов. В последующие 60–70 лет был опубликован ряд статей, в которых описывалось применение хиральных органических соединений, в частности алкалоидов,^{9–14} аминокислот и низших пептидов,^{15, 16} в качестве катализаторов энантиоселективных органических реакций.

Важной вехой в истории органокатализа явилось открытие в начале 1970-х годов двумя независимыми группами исследователей реакции асимметрического анелирования по Робинсону, катализируемой (*S*)-пролином (**1**), которая была названа по имени авторов реакцией Хэджеса–Пэриша–Эдера–Зауэра–Вичерта.^{17–19} Она представляет собой простой и удобный метод синтеза аналогов кетона Виланда–Мишера, являющегося ключевым полупродуктом при получении стероидов.^{20–22} Эта реакция оказалась также полезной для синтеза широкого круга других хиральных природных соединений и биологически активных веществ, содержащих карбоциклические структурные фрагменты.^{23, 24}



Мощный импульс развитию исследований в области асимметрического органического катализа в целом и альдольной реакции в частности дала опубликованная в 2000 г. работа Листа, Лернера и Барбаса III,²⁵ в которой была продемонстрирована способность (*S*)-пролина катализировать межмолекулярные альдольные реакции. При этом одно из взаимодействующих карбонильных соединений, чаще кетон, играет роль нуклеофила (донора электронов), а другое, обычно альдегид, — электрофила (акцептора электронов) в процессе образования новой связи C–C.



Именно упомянутая выше статья инициировала резкий рост числа публикаций, посвященных применению органокатализа в асимметрическом синтезе, который продолжается и в настоящее время. Так, если в 2000 г., по данным CAPlus (Chemical Abstracts Service, поисковая система STN International), вышло в свет менее 10 статей, содержащих ключевые слова «органокатализ», «органокатализатор» и «органокаталитический», то в 2008 г. число таких публикаций составило около 650 (рис. 1).

Органический, и прежде всего енаминный, катализ привлекает исследователей тем, что он позволяет получать разнообразные органические соединения с высокой энантиомерной чистотой, используя достаточно простые и доступные органокатализаторы, часто природного происхождения (в том числе производные α -аминокислот и хиральных аминов), и несложные экспериментальные методики. При этом не требуется предварительного введения в молекулы реагентов активирующих и/или защитных групп, а синтезы можно проводить на воздухе, в среде не абсолютированных органических растворителей и даже в воде. Высокая селективность органокаталитических реакций и включение всех атомов взаимодействующих соединений в состав продуктов (принцип «atom efficiency») позволяют отнести органокатализ к методу «зеленой химии».²⁶

Концепция енаминного асимметрического катализа и ее связь с результатами биохимических исследований природных ферментов (альдоз) рассмотрены в недавно опубликованной статье²⁷.

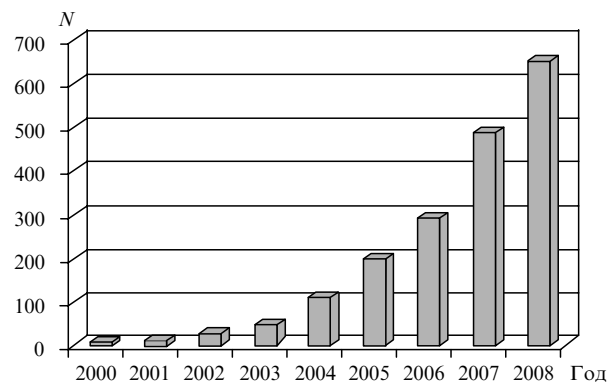
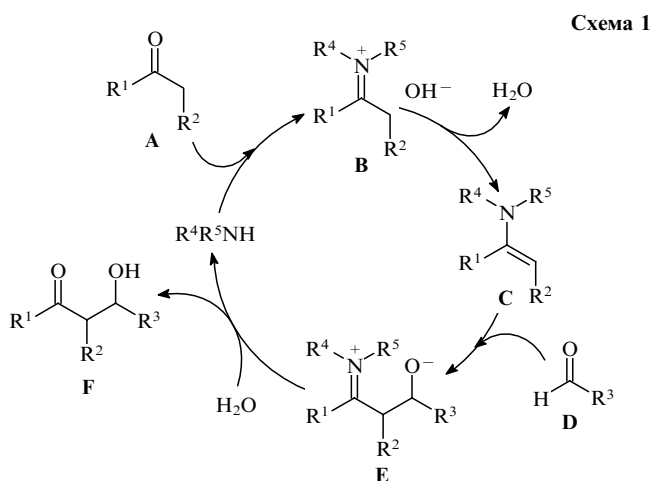


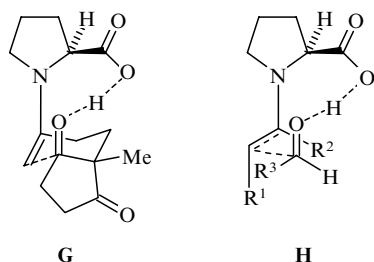
Рис. 1. Число (*N*) опубликованных в 2000–2008 гг. работ, содержащих ключевые слова «органокатализ», «органокатализатор» и «органокаталитический».

III. Механизм енаминного катализа альдольной реакции

Органокатализаторами прямой асимметрической альдольной реакции обычно служат хиральные соединения, содержащие первичную и вторичную аминогруппы. Каталитический цикл, напоминающий цикл синтеза углеводов из фосфатов глицеринного альдегида под действием природных ферментов — альдозаз типа I (см.²⁸), — приведен на схеме 1.^{25,29} Он включает в себя взаимодействие кетона-донора $R^1C(O)CH_2R^2$ (A) с катализатором R^4R^5NH , приводящее к образованию иминиевого интермедиата B, который далее превращается в енамин C. Присоединение к последнему карбонильного соединения-акцептора R^3CHO (D) и гидролитическое расщепление аддукта E приводят к альдолу F и регенерации катализатора (см. схему 1). Ключевым интермедиатом в процессе формирования связи C—C в альдольной реакции является енамин C, поэтому катализ рассмотренного типа получил название «енаминный катализ».⁴



Механизм органокатализа асимметрической альдольной реакции изучен экспериментальными и расчетными методами, главным образом на примере превращений, катализируемых пролином. В частности, методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) идентифицированы интермедиаты C и E.²⁹ Доказано, что при проведении катализируемой соединением 1 альдольной реакции в присутствии $H_2^{18}O$ значительное количество изотопа ^{18}O (~90%) входит в состав альдоля F на стадии гидролиза иминиевого катиона E.³⁰ Эти данные, а также результаты квантово-химических расчетов подтверждают енаминный механизм, приведенный на схеме 1.^{31–33} Более того, результаты упомянутых выше работ и ряда других исследований^{34–37} позволили сделать вывод о сходном строении переходных состояний внутримолекулярных (G)³⁸ и межмолекулярных (H)^{25,39} альдольных реакций, в состав которых входят активированные катализатором донорный и акцепторный фрагменты.



В обоих случаях пространственная архитектура активированных комплексов G и H, способствующая формированию хирального альдоля, в определенной степени контролируется образованием водородной связи между протоном карбоксильной группы пролина, располагающейся в *анти*-положении по отношению к енаминной двойной связи, и атомом кислорода карбонильной группы акцептора.⁴⁰ Таким образом, пролин способен одновременно выполнять функции основания Льюиса и кислоты Бренстеда и может рассматриваться как «бифункциональный» катализатор асимметрической альдольной реакции. Вероятно, близкие по строению активированные комплексы образуются и в альдольных реакциях, протекающих под действием других хиральных органокатализаторов, многие из которых также представляют собой бифункциональные соединения.⁴¹ Об адекватности предложенных моделей переходного состояния свидетельствует тот факт, что разработанная недавно на их основе компьютерная программа позволяет в ряде случаев с удовлетворительной точностью предсказывать стереохимический результат органокаталитических альдольных реакций.⁴²

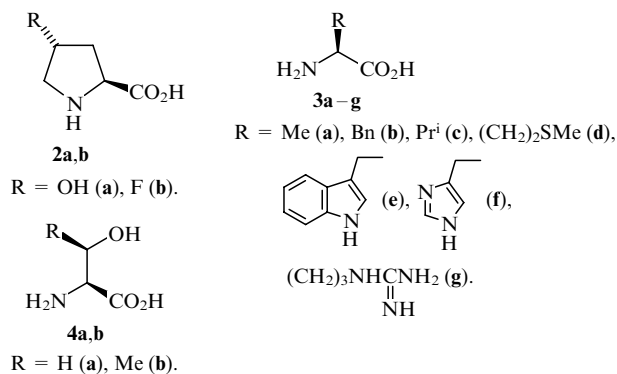
Дополнительные сведения об особенностях механизмов различных альдольных реакций можно почерпнуть из большого числа публикаций.^{43–54}

IV. Органические катализаторы альдольной реакции

Большинство известных в настоящее время органокатализаторов асимметрических альдольных реакций являются производными природных α -аминокислот, прежде всего пролина. Кроме того, синтезирован представительный ряд не относящихся к классу α -аминокислот катализаторов, как содержащих, так и не содержащих пирролидиновый цикл. Мы старались охватить в настоящем обзоре большинство известных типов органокатализаторов. Однако из-за ограниченности объема обзора предпочтение отдавалось таким представителям рассматриваемых типов, которые, как правило, проявляют более высокую активность и селективность в альдольной реакции, чем их аналоги. Исчерпывающую информацию о методах синтеза и свойствах органокатализаторов можно получить, ознакомившись с первоисточниками и приведенными в них ссылками.

1. α -Аминокислоты и их производные

Наиболее распространенным органокатализатором асимметрической альдольной реакции между немодифицированными альдегидами и кетонами является природная α -аминокислота 1, физико-химические и каталитические свойства которой хорошо изучены.^{25,34,55} Однако 4-гидрокси- (2a)²⁵ и 4-фторпролины (2b),⁵⁶ а также α -аминокислоты с первич-



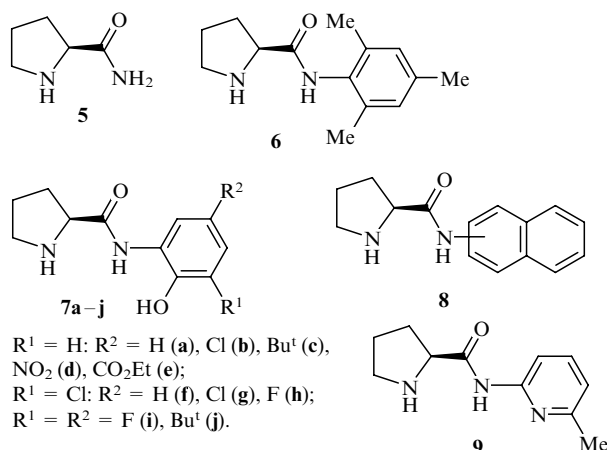
ными аминогруппами, в том числе аланин (**3a**),⁵⁷ фенилаланин (**3b**),^{58,59} валин (**3c**),⁶⁰ метионин (**3d**),⁶¹ триптофан (**3e**),^{62,63} гистидин (**3f**),⁶⁴ аргинин (**3g**),⁶⁵ серин (**4a**),⁶⁶ треонин (**4b**)⁶⁷ и некоторые другие,^{68,69} также могут в определенных условиях, например в присутствии кислот Бренстеда,⁶⁵ эффективно катализировать эту реакцию. Органокаталитические свойства первичных α -аминокислот рассмотрены в недавно опубликованном обзоре⁷⁰.

Хиральные α -аминокислоты, будучи доступными и дешевыми соединениями, имеют, однако, ряд недостатков. Альдольные реакции в их присутствии протекают, как правило, с невысокими скоростью и селективностью, требуют применения большого количества (≥ 30 мол.%) катализатора и значительного избытка донора (часто реакции проводят в растворе кетона).

С целью повышения активности аминокислотных катализаторов и селективности альдольных реакций в последние годы был синтезирован ряд производных α -аминокислот, модифицированных по карбоксильной группе и/или содержащих заместители различной химической природы и пространственной конфигурации в углеводородном фрагменте молекул.

а. Производные пролина

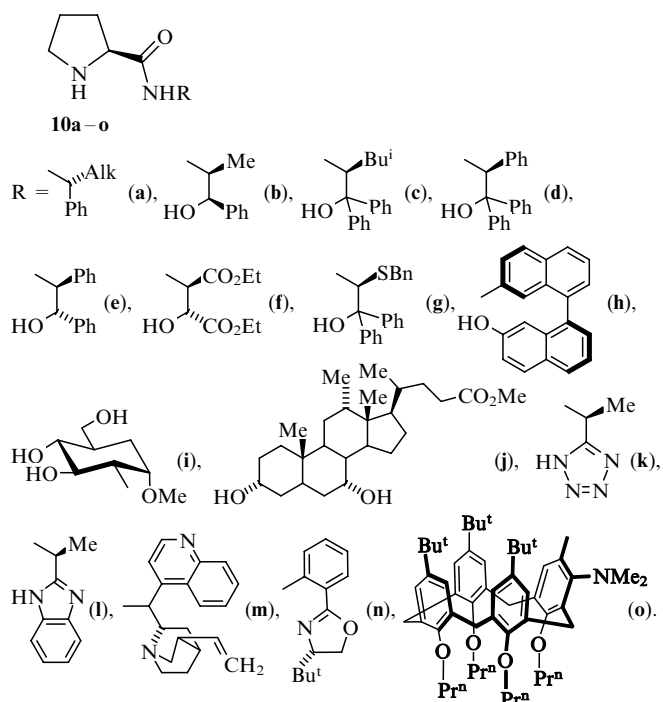
Наибольшее число исследований посвящено производным пролина. Так, были получены и исследованы в альдольной реакции различные амиды пролина, часть из которых имеют достаточно простое строение и не содержат дополнительных элементов хиральности в структурном фрагменте, связанном с атомом азота амидной группы. В их числе — пролинамид (**5**),^{25,71,72} а также амиды пролина **6–9**, синтезированные из производных анилина,⁷³ 2-гидроксианилина,^{74–76} нафталина^{73,77} и 2-аминопиридина⁷⁸ соответственно.



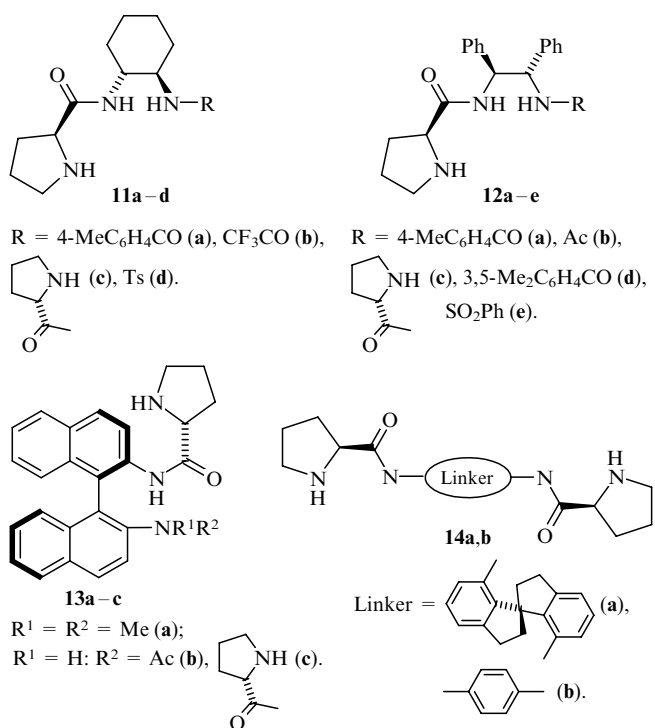
Однако более активными и селективными катализаторами альдольной реакции, как правило, являются амиды пролина **10**, содержащие два и более хиральных центра в молекуле и полученные на основе α -алкилбензиламинов (амид **10a**),^{79,80} хиральных β -аминоспиртов (соединения **10b**,⁷⁴ **10c,d**,⁸¹ **10e**,⁸² **10f**,⁸³ **10g** (см.⁸⁴)), аксиально-хиральных аминосспиртов 2,2'-бинафтильного ряда (амид **10h**),^{85–87} аминопроизводных углеводов (амид **10i**),⁸⁸ стероидов (амид **10j**),^{89,90} азот- и кислородсодержащих гетероциклов (соединения **10k,l**,⁹¹ **10m**,⁹² **10n** (см.⁹³)) и даже хиральных каликс[4]-аренов (соединение **10o**).⁹⁴

Высокую каталитическую активность и энантиоселективность в асимметрической альдольной реакции проявили амиды пролина **11–14**, полученные из хиральных диаминов

и их производных, в том числе из (1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана (соединения **11a–d**),^{95–98} (1*R*,2*R*)-диамино-1,2-дифенил-

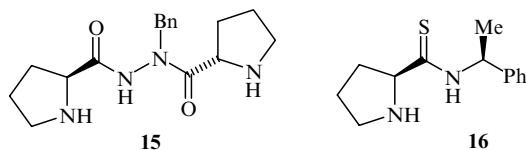


этана (соединения **12a–e**),^{96,99–102} 2,2'-диаминобинафтила (соединения **13a–c**),^{98,103–106} спироочленного диамина, содержащего элемент симметрии C_2 (амид **14a**).¹⁰⁷ При этом прямая корреляция между числом пролиновых фрагментов в составе катализатора и его каталитической эффективностью отсутствует. Неожиданно выяснилось, что неплохим органокатализатором альдольной реакции между альдегидами является диамид **14b**, в котором пролинамидные фрагменты соединены *n*-фениленовым мостиком.¹⁰⁸

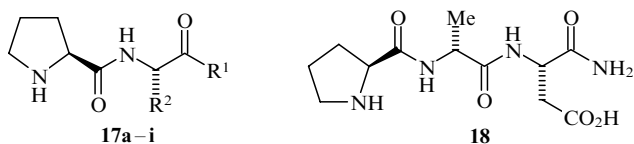


Наряду с амидами пролина катализировать асимметрическую альдольную реакцию способны такие функционали-

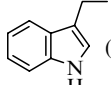
зованные по карбоксильной группе производные (*S*)-пролина, как *N*-замещенный 1,2-бис(пролино)гидразин **15** (см.¹⁰⁹) и тиоамид пролина **16**.^{110, 111}



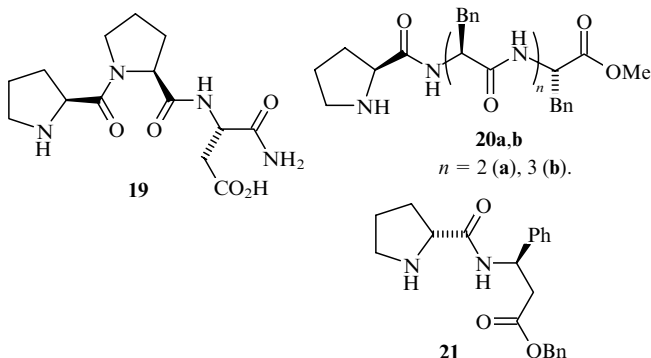
Весьма эффективными органокатализаторами оказались дипептиды **17**, содержащие наряду с пролином фрагменты глицина (соединение **17a**),¹¹² фенилаланина (дипептид **17b**),¹¹³ серина (соединение **17c**),¹¹⁴ треонина (дипептид **17d**),¹¹⁵ триптофана (соединение **17e**),¹¹⁶ аланина (дипептид **17f**),¹¹⁴ валина (соединение **17g**)¹¹⁴ и некоторых других α-аминокислот, в том числе соединения **17h,i** (см.¹¹⁷) с концевой амидной группой. Хорошие результаты были получены также при использовании трех-пятизвенных пептидов **18**, **19**,¹¹⁸ **20** (см.¹¹⁵) с терминальными пролиновыми группами и пролин-содержащего дипептида **21**,¹¹⁹ включающего в себя фрагмент β-аминокислоты. В некоторых случаях ди- и полипептиды применяли в виде эфиров, этерифицированных по концевой карбоксильной группе.^{115, 119}



$R^1 = \text{OH}$; $R^2 = \text{H}$ (a), Bn (b), CH_2OH (c),

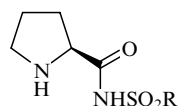
$\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$ (d),  (e), Me (f), Pr^i (g);

$R^1 = \text{NHPh}$; $R^2 = \text{Me}$ (h), Bn (i).



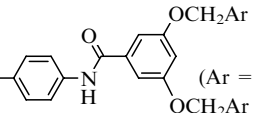
Высокие активность и селективность пептидных катализаторов объясняются, вероятно, тем, что их пространственная архитектура близка к строению природных ферментов — альдолаз.

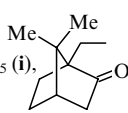
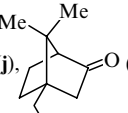
Простыми и достаточно эффективными органокатализаторами альдольной реакции являются сульфонамиды **22**, получаемые из пролина или его эфиров и органических сульфамидов в присутствии оснований. Таким способом были синтезированы соединения **22a–d**,^{120–124} **22e** (см.¹²⁵) и **22f**,¹²⁶ содержащие арильные заместители у атома серы сульфамидной группы, алкилсульфамиды **22g**,^{120, 121} **22h,i**,¹²⁷ сульфамидные производные камфоры **22j,k** (см.^{120, 128}) и тиофена **22l**.¹²⁹ Из указанных катализаторов хиральные центры в сульфамидной группе имеют лишь соединения **22j,k**.



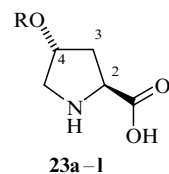
22a–l

$R = \text{Ph}$ (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-NO₂C₆H₄ (c), 2,4,6-Prⁱ₃C₆H₂ (d),

4-(n-C₁₂H₂₅)C₆H₄ (e),  (Ar = 3,5-(BnO)₂C₆H₃) (f),

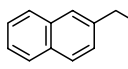
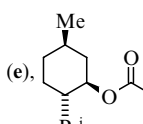
Me (g), n-C₈H₁₇ (h), n-C₁₂H₂₅ (i),  (j),  (k),  (l).

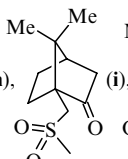
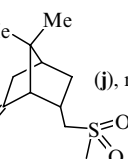
Распространенный тип органокатализаторов альдольной реакции — производные *trans*-4-гидрокси-(*S*)-пролина (**2a**). Для их получения аминокислоту **2a** обычно модифицируют по гидроксильной или карбоксильной группе. К настоящему времени синтезирован представительный ряд простых и сложных эфиров **23**, в которых атом кислорода гидроксильной группы аминокислоты **2a** связан с арильной (**23a**,¹³⁰ **23b** (см.¹³¹)), карбонильной (**23c**),¹³² фторалкильной (**23d**),¹³³ 2-нафтилметильной (**23e**),¹³⁴ алкоксикарбонильной (**23f**),¹³⁵ силильными (**23g**,^{136, 137} **23h** (см.¹³⁸)), сульфо- (**23i,j** (см.¹³⁵)) и длинноцепными алкильными группами (**23k,l**).¹³⁹ При этом каталитической активностью обладают не только соединения, содержащие свободные карбоксильные группы, но в некоторых случаях и их соли, например тетрабутиламмониевая соль 4-(*mpem*-бутилдифенилсилокси)-(*S*)-пролина **24**.¹⁴⁰



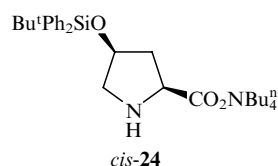
23a–l

$R = \text{Ph}$ (a), 4-Bu^tC₆H₄ (b), n-C_nH_{2n+1} (n = 7, 9) (c),

n-F₁₇C₈ (d),  (e),  (f), Bu^tPh₂Si (g),

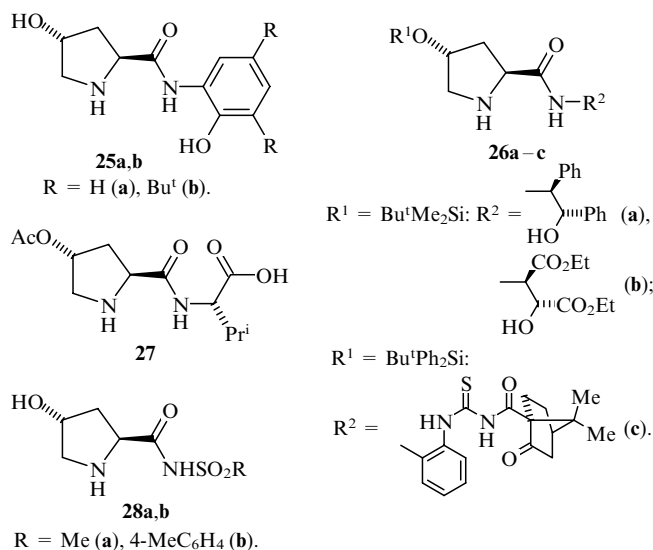
(Me₃Si)₃Si (h),  (i),  (j), n-C_nH_{2n+1} (n = 6 (k), 12 (l)).

Для некоторых катализаторов **23** и соединения **24** получены также диастереомеры с *cis*-расположением функциональных групп OR и CO₂H в пирролидиновом цикле (*cis*-**23** и *cis*-**24**).^{131, 137} Производные 4-гидроксипролина, содержащие полимерные или ионные группы, рассмотрены в разделе 3 этой главы.

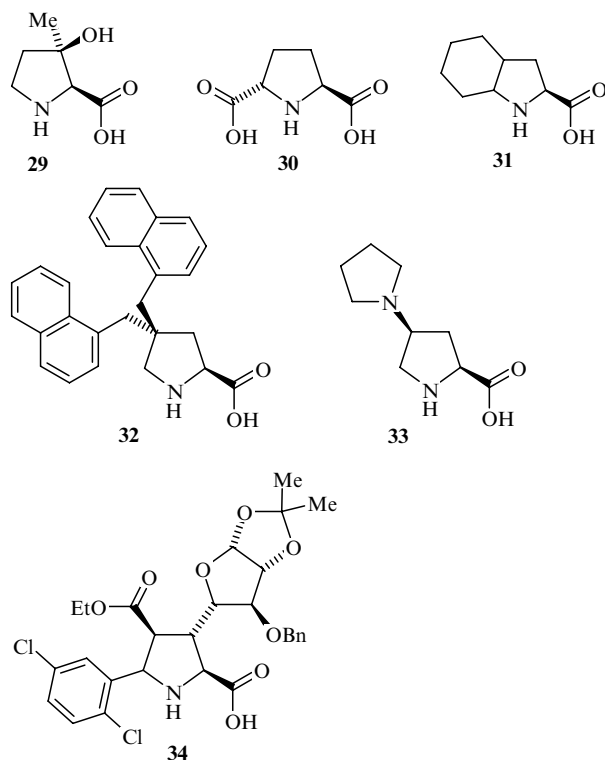


cis-**24**

Катализировать асимметрическую альдольную реакцию способны амиды *транс*-4-гидрокси- (**25a,b**),⁷⁵ 4-силилокси- (**26a**,^{141, 142} **26b**,¹⁴³ **26c** (см.¹⁴⁴)) и 4-ацетокси- (*S*)-пролина (**27**),¹⁴⁵ а также сульфамиды *транс*-4-гидрокси- (*S*)-пролина (**28a,b**).¹²⁰



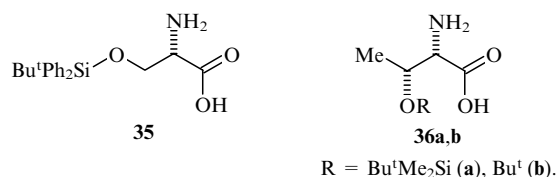
Свойства органокатализаторов альдольной реакции проявляют и некоторые другие производные (*S*)-пролина, содержащие заместители различной химической природы в положениях 2–5 пирролидинового цикла. В их числе (2*S*,3*R*)-3-гидрокси-3-метилпролин (**29**),¹⁴⁶ (2*S*,5*S*)-пирролидин-2,5-дикарбоновая кислота (**30**)¹⁴⁷ и коммерчески доступная (*S*)-пергидроиндолевая кислота (**31**).¹⁴⁸ К органокатализаторам данного типа относятся отличающиеся высокой эффективностью пространственно затрудненный (*S*)-4,4-ди(1-нафтилметил)пролин (**32**)¹⁴⁹ и (*S*)-*цис*-4-(пирролидин-1-ил)пролин (**33**),¹⁵⁰ содержащий конформационно сближенные пирролидиновый и карбоксильный фрагменты, а также производное пролина **34**,¹⁵¹ пирролидиновый цикл в кото-



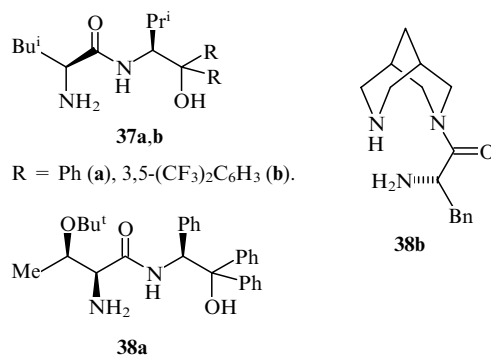
ром связан с четырьмя различными заместителями, в том числе с углеводным фрагментом.

6. Производные α-аминокислот с первичными аминогруппами

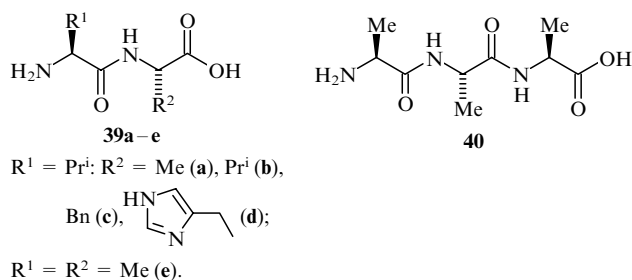
Органокатализаторы, относящиеся к ряду α-аминокислот с первичными аминогруппами, как и производные пролина, обычно синтезируют модификацией соответствующей аминокислоты по гидроксильной (в случае β-гидрокси-α-аминокислот **4a,b**) или по карбоксильной группе. Первый подход был использован для получения силиловых эфиров серина (**35**)^{152, 153} и треонина (**36a**),¹⁵⁴ а также *трет*-бутилового эфира треонина (**36b**),^{67, 155, 156} которые в определенных условиях (например, в присутствии воды) весьма эффективно катализируют альдольные реакции. При этом катализатор **36b** позволяет проводить такие реакции с необычной для них *цис*-диастереоселективностью.^{155, 156}



Примерами второго подхода могут служить синтезы амидов лейцина (соединений **37a,b**)^{157, 158} и *O*-(*трет*-бутил)-треонина (**38a**),¹⁵⁹ содержащих фрагменты хиральных β-аминоспиртов, которые, как и эфир **36b**, проявляют свойства органокатализаторов асимметрических *син*-альдольных реакций. К этому типу относится и синтезированное недавно соединение **38b** — катализатор кросс-альдольной реакции кетонов на основе амида фенилаланина, амидный атом азота которого встроен в 3,7-диазабикло[3,3,1]нонановый фрагмент.¹⁶⁰



Данный подход был использован также для получения низших пептидов из α-аминокислот с первичными аминогруппами. Наиболее эффективные катализаторы этого типа, как правило, содержат фрагменты аланина, валина, фенилаланина и/или гистидина.⁶⁸ В их числе — дипептиды **39a**,⁶⁸ **39b**,¹⁶¹ **39c**,⁶⁸ **39d**,¹⁶² **39e**,^{68, 161} трипептид **40** (см.¹⁶¹) и некоторые другие соединения.

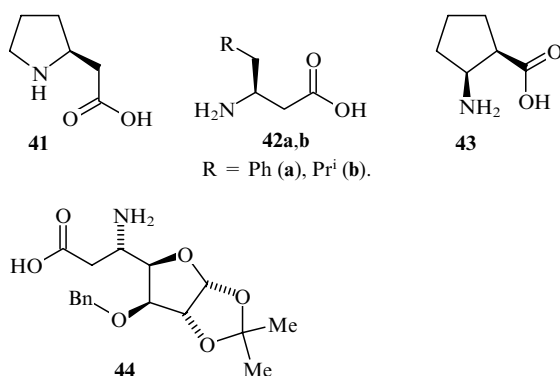


2. Катализаторы, не являющиеся производными α -аминокислот

Асимметрическая альдольная реакция может протекать не только под действием природных α -аминокислот и их производных, но и при использовании в качестве катализаторов других соединений.

а. β -Аминокислоты и их производные

Известны примеры энантиоселективного органокатализа внутримолекулярных альдольных реакций под действием хиральных β -аминокислот, содержащих как первичные, так и вторичные аминогруппы. Среди изученных катализаторов этого типа β^3 -гомопролин (**41**),¹⁶³ β^3 -гомофенилаланин (**42a**),^{164, 165} β^3 -гомолейцин (**42b**)¹⁶⁵ и (1*R*,2*S*)-*цис*-пентацин (**43**).¹⁶⁶ β -Аминокислота **44**, модифицированная гликозидным фрагментом, достаточно эффективно катализирует межмолекулярные альдольные реакции.¹⁶⁷



б. Катализаторы, содержащие пирролидиновый цикл

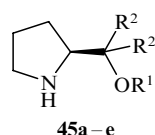
Некоторые хиральные производные пирролидина, не содержащие карбоксильную группу, также способны катализировать асимметрические альдольные реакции. Катализаторы этого типа можно условно разделить на четыре группы:

- 1) 2-гидроксиметил-(*S*)-пирролидин (пролинол) и его производные;
- 2) производные 2-аминометил-(*S*)-пирролидина;
- 3) производные пирролидин-2-фосфоновой кислоты;
- 4) производные пирролидина, у которых в положении 2 находятся азотсодержащие гетероциклы.

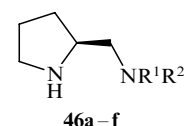
В качестве исходного соединения для синтеза большинства принадлежащих к указанным группам органокатализаторов обычно используют (*S*)-пролин.

Наиболее простым и в некоторых случаях достаточно эффективным катализатором, относящимся к первой группе, является (*S*)-пролинол (**45a**),¹⁶⁸ получаемый восстановлением (*S*)-пролина. Однако более селективными органокатализаторами этого типа оказались соединения **45b**,^{169, 170} **45c**,^{171, 172} **45d**¹⁷³ и **45e** (см.¹⁷⁴), содержащие ароматические заместители в α -положении к гидроксильной или триалкилсилилоксигруппе. Органокаталитические реакции под действием эфиров α,α -диарилпролинола **45b–e** рассмотрены в недавно опубликованных обзорах^{175, 176}. Из производных 2-аминометил-(*S*)-пирролидина в альдольной реакции изучены *N,N*-(диалкиламино)пирролидины **46a**,¹⁷⁷ **46b**,¹⁷⁸ **46c**,¹⁷⁹ **46d**,¹⁸⁰ а также перфторалкилсульфамиды **46e** (см.^{181, 182}) и **46f**.^{183, 184} При этом катализаторы **46a–d** наиболее эффективны в системах, содержащих кислоты Бренстеда,^{177, 180} которые, по-видимому, затрудняют протекание реакции по механизму общего основного катализа, приводящего к раце-

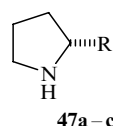
мическим альдолям. Весьма высокой каталитической активностью и энантиоселективностью обладают *D*-пирролидин-2-фосфоновая кислота (**47a**) и ее диэтиловый эфир (**47b**).^{185, 186} В отличие от фосфоновой кислоты **47a** ее борный аналог **47c** (см.¹⁸⁷) практически не проявляет каталитических свойств в альдольной реакции. Перспективными органокатализаторами пирролидинового ряда оказались соединения **48**, в молекулах которых пирролидиновый цикл непосредственно связан с другим азотсодержащим гетероциклом, в том числе тетразольным (**48a**),^{188, 189} бензимидазольным (**48b**),^{190, 191} пиридиновым (**48c**)¹⁹² или 1,2,3-триазольным (**48d**).¹⁹³ Недавно описано применение в качестве катализатора альдольной реакции (*S*)-5-(2-метилпирролидин-2-ил)-1*H*-тетразола (**48e**).¹⁹⁴



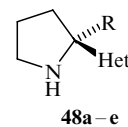
R¹ = H; R² = H (a), 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (b); R¹ = Me₃Si; R² = Ph (c), 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ (d); R¹ = Et₃Si, R² = Ph (e).

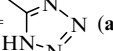
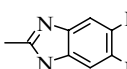
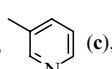
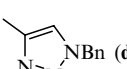
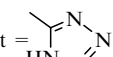


R¹ = R² = Et (a), n-C₁₀H₂₁ (b); R¹–R² = (CH₂)_n (n = 4 (c), 5 (d)); R¹ = H; R² = CF₃SO₂ (e), n-C₄F₉SO₂ (f).



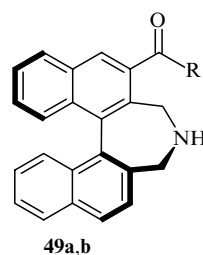
R = P(O)(OH)₂ (a), P(O)(OMe)₂ (b), B(OH)₂ (c).



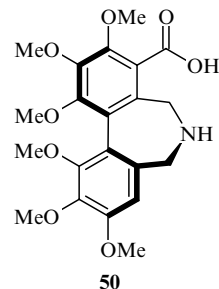
R = H; Het =  (a),  (b),  (c),  (d); R = Me, Het =  (e).

в. Прочие катализаторы

Известны немногочисленные, но впечатляющие примеры катализа асимметрической альдольной реакции в присутствии органических соединений, не относящихся к рассмотренным выше группам. Так, разработаны чрезвычайно эффективные катализаторы **49**, **50** на основе аксиально-хиральных γ -аминокислот и ряда их производных, содержащих бинафтильный (**49a**,^{195, 196} **49b** (см.¹⁹⁷)) или бифенильный (**50**) фрагмент.¹⁹⁸

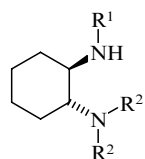


R = OH (a), NHSO₂CF₃ (b).



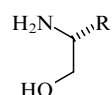
Некоторые хиральные амины и диамины относительно простого строения в определенных условиях, например в сочетании с кислотами Бренстеда, также способны катализировать альдольные реакции с исключительно высокой диастereo- и энантиоселективностью. К ним относятся, в

частности, полученные недавно *N*-замещенные *транс*-1,2-диаминоциклогексаны **51a–e**,^{199–201} содержащие первичную и третичную аминогруппы, и производные [2-(1-диметиламино)циклогексил]- (**51f**)²⁰² и [2-(пирролидино)циклогексил]тиомочевин (**51g**).²⁰³ Каталитические свойства хиральных производных тиомочевин в энантиоселективных реакциях рассмотрены в недавно опубликованном обзоре.²⁰⁴ Неплохую энантиоселективность катализа альдольных реакций продемонстрировали доступный тетраазольный аналог аланина **52**,⁶⁸ аминопроизводные хинина **53a,b** (см.^{205, 206}) и производные хинина **53c**,^{202, 207} содержащие фрагмент тиомочевин. Простыми и эффективными катализаторами некоторых типов альдольных реакций оказались валинол (**54a**) и лейцинол (**54b**).²⁰⁸



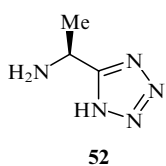
51a–g

$R^1 = \text{H}; R^2 = \text{Me (a), Et (b), Pr}^i \text{ (c), Pr}^n \text{ (d), n-C}_{10}\text{H}_{21} \text{ (e)};$
 $R^1 = \text{C(S)NHAr}, R^2 = \text{Me (f)};$
 $R^2 - R^2 = (\text{CH}_2)_4 \text{ (g)}.$

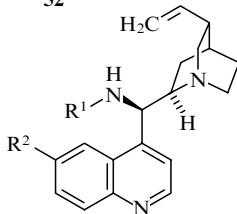


54a,b

$R = \text{Pr}^i \text{ (a), Bu}^i \text{ (b)}.$



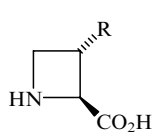
52



53a–c

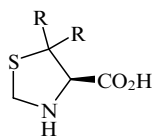
$R^1 = \text{H}; R^2 = \text{H (a), OMe (b)};$
 $R^1 = \text{C(S)NHAr}, R^2 = \text{OMe (c)}.$

Известны представители по меньшей мере четырех типов отличающихся от пирролидина азотсодержащих гетероциклических соединений с инкорпорированной в гетероцикл вторичной аминогруппой, которые обладают свойствами органокализаторов асимметрической альдольной реакции. В частности, активность и энантиоселективность аминокислотных производных азетидина **55a**,²⁵ **55b** (см.²⁰⁹) и тиазола **56a**,²⁵ **56b** (см.⁷¹) сопоставимы с таковыми пролина. Более высокой энантиоселективностью в различных альдольных реакциях характеризуются синтезированные позднее имидазолидинон **57** (см.²¹⁰) и каталитическая система **58**– $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (см.^{211–214}).



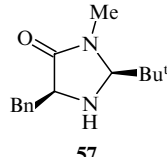
55a,b

$R = \text{H (a), Bu}^n \text{ (b)}.$

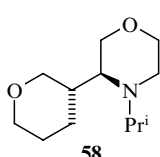


56a,b

$R = \text{H (a), Me (b)}.$

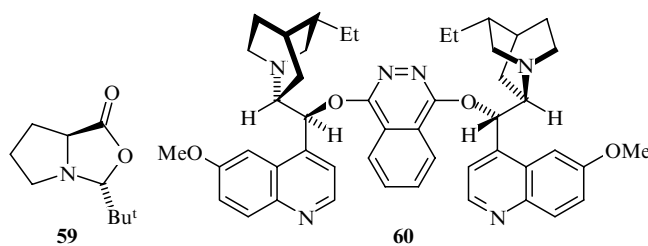


57



58

Наконец, недавно установлено, что катализаторами альдольной реакции могут быть азотсодержащие гетероциклические соединения, не имеющие в своем составе первичных и вторичных аминогрупп, в частности оксазолидинон **59** (см.²¹⁵) и производное хинуклидина **60**.²¹⁶ Механизм каталитического действия указанных соединений не включает, очевидно, образования енаминных интермедиатов.



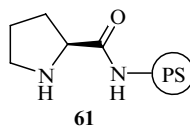
59

60

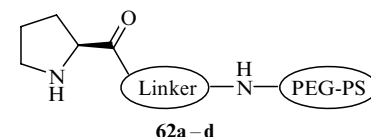
3. Имобилизованные катализаторы

В последние годы получены пролинсодержащие катализаторы асимметрической альдольной реакции, в состав которых входят полимерные или ионные группы (см. обзор²¹⁷). Как правило, эти катализаторы из-за различия в растворимости легко отделяются от компонентов реакционной системы и могут быть регенерированы. Обычно спейсерную группу присоединяют к карбоксильному атому углерода аминокислоты или к другой функциональной группе, введенной в пирролидиновый цикл пролина. При этом эндоциклическая аминогруппа, играющая в реакции роль каталитически активного центра, остается свободной.

Иммобилизация пролина по карбоксильной группе является основой стратегии синтеза гетерогенного катализатора **61**,²¹⁸ пролиновый фрагмент которого присоединен непосредственно к модифицированному аминогруппами полистиролу (PS). Этот же способ иммобилизации был применен в синтезах соединений **62a,b** (см.²¹⁹) и **62c,d**,²²⁰ в структурах которых пирролидиновый цикл связан с сополимером полиэтиленгликоля (ПЭГ, PEG) и PS с помощью линкера, содержащего одну или несколько α -аминокислот (в том числе серин, треонин, фенилаланин и тирозин), а также при получении катализатора **63**,²²¹ модифицированного катионом имидазолия.



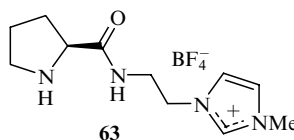
61



62a–d

Linker = $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CO}-$ ($R^1 = \text{H (a), Me (b)}.$),

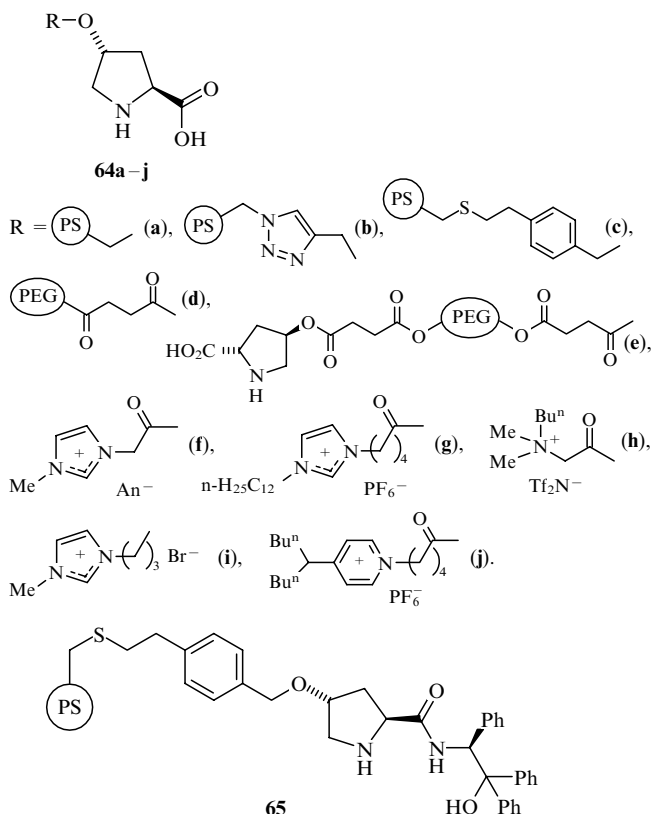
$-\text{NH}-\text{CH}(\text{Ar})-\text{CO}-$ ($\text{Ar} = \text{Ph (c), 4-HOC}_6\text{H}_4 \text{ (d)}.$)



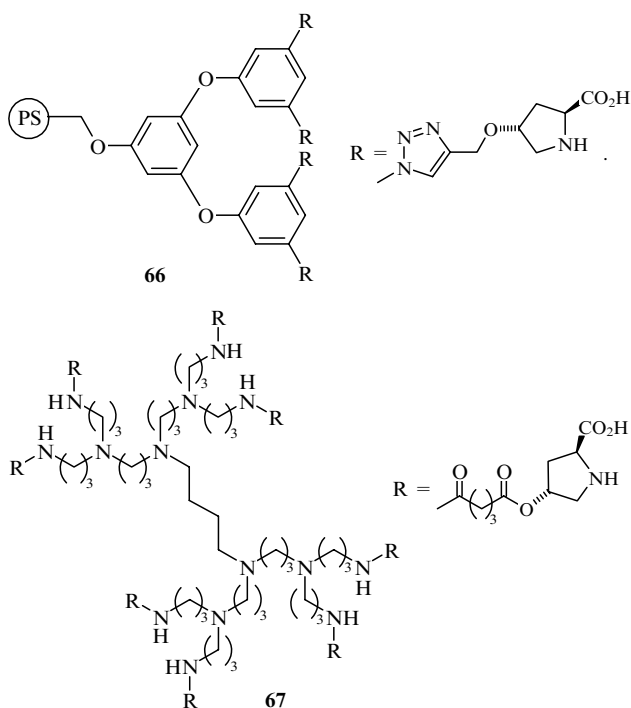
63

Возможность функционализации гидроксигруппы в *транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролине (**2a**) реализована в синтезах ряда иммобилизованных органокализаторов **64**, в том числе «пришитых» к полистиролу соединений **64a**,²²² **64b**,²²³ **64c**,²²⁴ прикрепленных к полиэтиленгликолю катализаторов **64d**,²²⁵ **64e**,²²⁶ а также ионных соединений **64f** ($\text{An} = \text{BF}_4$,²²⁷ NTf_2 (см.²²⁸)), **64g**,²²⁹ **64h** (см.²²⁸) и **64i**,²³⁰ содержащих, как и катализатор **63**, фрагменты широко исследуемых в последние годы ионных жидкостей.^{231, 232} Обращает на себя внимание структурное разнообразие использованных при этом спейсерных групп — ими могут быть углеводородные цепи различной длины,²³⁰ тиоэфиры,²²⁴ фрагменты карбоновых^{227–229} и дикарбоновых кислот,^{225, 226} гетероциклы.²²³

Недавно²³³ с применением той же методологии синтезирован иммобилизованный на полимере амид 4-гидрокси-(*S*)-пролина **65**.

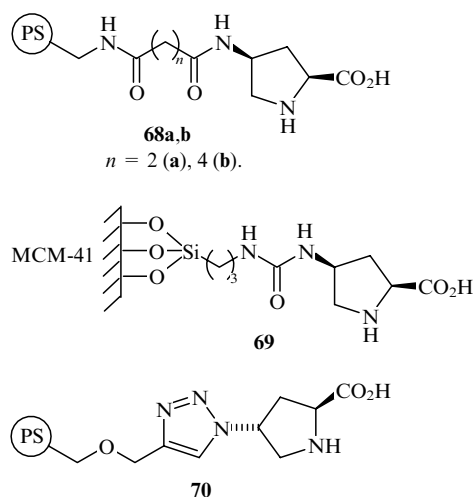


Кроме рассмотренных катализаторов на основе *транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролина получены производные, имеющие более сложную пространственную архитектуру: иммобилизованный на полистироле катализатор **66**,²³⁴ содержащий в спейсерной группе дендритные фрагменты, а также полиамин **67**,²³⁵ в котором пролиновые фрагменты соединены спейсерами на основе глутаровой кислоты с каждой из

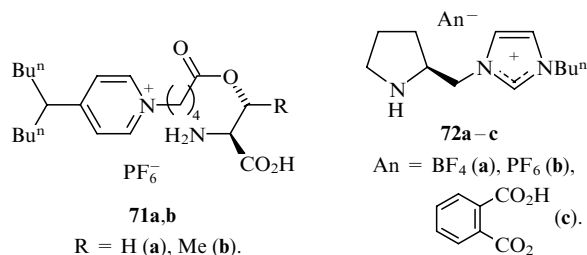


восьми периферийных аминогрупп коммерчески доступного полипропиленового дендримера.

Иммобилизованные органокализаторы могут быть синтезированы из производных 4-аминопролина. Так были получены «пришитые» к полистиролу фрагментами янтарной и адипиновой кислот катализаторы **68a,b** (см.²³⁶) и катализатор **69**, иммобилизованный на мезопористом силикатном носителе MCM-41 с помощью фрагмента [1-(триоксисилил)проп-3-ил]мочевины.^{237, 238} В отличие от упомянутых выше производных *транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролина **64–67**, в катализаторах **68** и **69** заместители в положениях 2 и 4 пирролидинового цикла имеют *цис*-ориентацию, что обусловлено обращением конфигурации атома C(4) в процессе получения *цис*-4-аминопролина из соединения **2a**. Для иммобилизации производных пролина может быть использована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения *транс*-4-азидо-(*S*)-пролина к резине Меррифильда, модифицированной терминальными ацетиленовыми группами. В результате синтезирован обладающий необычными свойствами катализатор **70**,²³⁹ изомерный соединению **64b**, полученному из *транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролина (**2a**).



Недавно нами синтезированы модифицированные ионными фрагментами производные серина **71a** и треонина **71b**, являющиеся, по-видимому, первыми представителями иммобилизованных α -аминокислот с первичными аминогруппами.²⁴⁰ Из иммобилизованных органокализаторов, не относящихся к классу аминокислот, следует упомянуть производные пирролидина **72a–c**,^{241, 242} в которых катион имидазолия соединен с пирролидиновым фрагментом метиленовой группой.



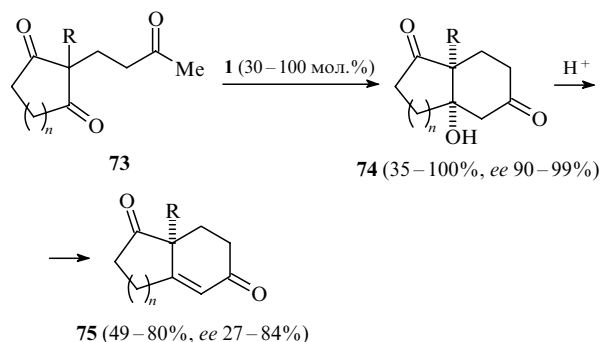
V. Области применения органокалитической асимметрической альдольной реакции

В разделе V рассматривается применение органокалитической асимметрической альдольной реакции. Там, где это возможно, сравниваются результаты реакций — выходы,

соотношение диастереомеров (*dr*) и энантиомерный избыток (*ee*) продуктов — с участием субстратов различного электронного и пространственного строения, проводимых в сопоставимых условиях. Материал разделен на два подраздела, посвященных внутри- и межмолекулярным альдольным реакциям соответственно.

1. Внутримолекулярные альдольные реакции

Как уже отмечалось (см. раздел II), первым примером органического катализа асимметрической альдольной реакции является открытая в 1971 г. энантиоселективная циклизация трикетонов **73** в бициклические карбонильные соединения **74** и **75** под действием (*S*)-пролина (**1**) (реакция Хэджоса – Пэрриша – Эдера – Зауэра – Вичерта).^{17–19, 243, 244} В этой реакции функцию нуклеофила выполняет экзоциклическая кетогруппа, а функцию электрофила — одна из двух эндоциклических кетогрупп соединения **73**. В 1980–1990-е годы реакция была детально изучена несколькими коллективами исследователей, которые предложили две методики ее проведения. Согласно одной из них, циклизация осуществляется в нейтральной среде при комнатной температуре и приводит к образованию альдоля **74**.^{245, 246} В соответствии с другой — реакция протекает в присутствии сильных кислот (HClO₄, TsOH), что способствует дегидратации образующихся *in situ* альдолей **74** в еноны **75**.²⁰



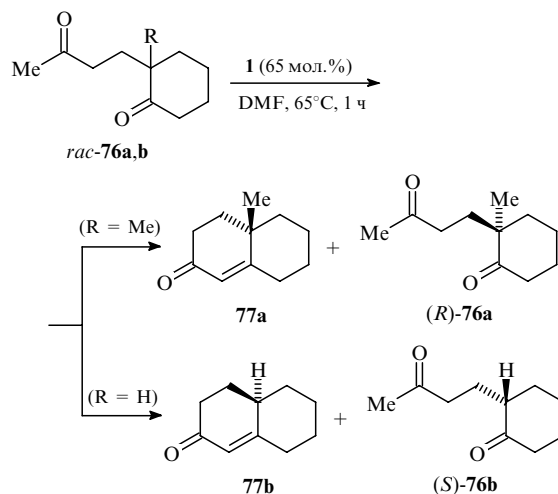
$n = 1, 2; R = \text{Me, SPh.}$

Природа заместителя R и размер цикла в исходном соединении **73** мало влияют на селективность реакции, но определяют выход продукта.²⁰ Повысить энантиомерную чистоту енонов **75** более чем до 99% позволяет перекристаллизация соответствующих *трет*-бутиловых эфиров, полученных восстановлением несопряженной карбонильной группы в соединениях **75** ($n = 1, 2; R = \text{SPh}$) и последующим алкилированием образующегося спирта.²⁴⁷

Реакцию Хэджоса – Пэрриша – Эдера – Зауэра – Вичерта можно проводить и с использованием других органокализаторов. Так, в присутствии хиральной соли бисморфолина **58** с трифторметансульфокислотой (TfOH) соединения **75** ($n = 1, 2; R = \text{Me}$) получены с выходами 60–84% и *ee* 80–95%. Эти значения сопоставимы с выходами и величинами *ee* енонов, образующихся в условиях пролинового катализа, но для эффективного протекания реакции достаточно 5 мол. % катализатора **58**·TfOH.^{211–214}

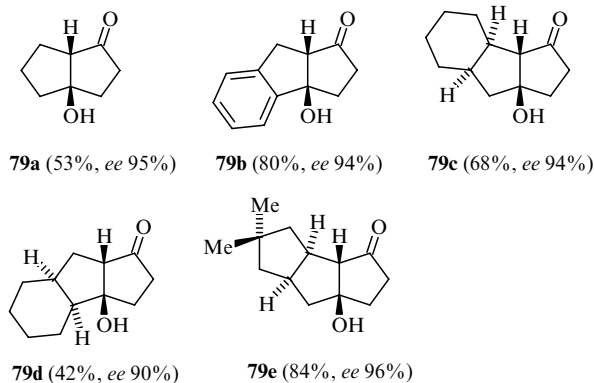
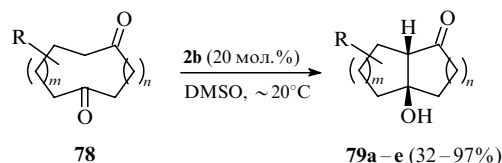
Предложен²⁴⁸ метод кинетического разделения на энантиомеры рацемических дикетонов **76a,b**, основанный на внутримолекулярной альдольной реакции в присутствии (*S*)-пролина (**1**). В случае соединения **76a** образуется хиральный продукт циклизации **77a** (*ee* 43%) и остается непрореагировавший энантиомерно обогащенный дикетон (*R*)-**76a** (значение *ee* не определено). Замещенный циклогексанон **76b** в тех же условиях дает продукт циклизации **77b** (*ee* 46%) и исходный дикетон (*S*)-**76b**, в молекулах которых конфигурация

хирального центра противоположна присущей соответствующим соединениям **77a** и (*R*)-**76a**.²⁴⁹

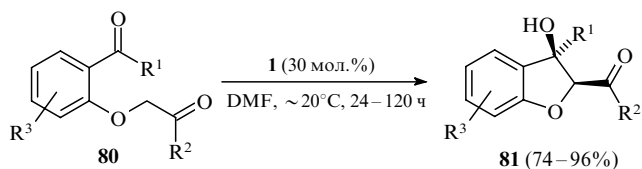


R = Me (**a**), H (**b**).

Недавно Лист с сотр.⁵⁶ показал, что некоторые циклические дикетоны, в том числе производные циклооктан-1,4-диона **78**, способны вступать в органокализаторную трансаннулярную альдольную реакцию с высокой стерео- и энантиоселективностью. Это открывает прямой путь к синтезу хиральных полициклических соединений **79**. Наиболее активным и селективным катализатором обнаруженной реакции оказался *транс*-4-фторпролин (**2b**): для полученных в его присутствии трициклических кетонов **79c–e** соотношение диастереомеров *dr* (*syn*:*anti*) > 20:1.

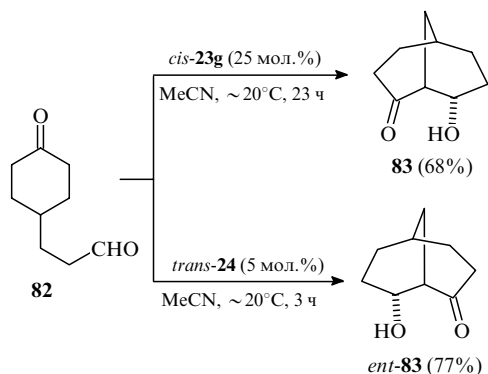


Во внутримолекулярные альдольные реакции могут вступать соединения, содержащие наряду с кетогруппой альдегидную группу. При этом последняя, как правило, играет роль акцепторной компоненты. Так, описана катализируемая (*S*)-пролином (**1**) внутримолекулярная циклизация *орто*-замещенных ароматических альдегидов (**80**, R¹ = H) и кетонов (**80**, R¹ = Me) в хиральные 2,3-дигидро-3-оксибензофураны **81**.²⁵⁰ Для этой реакции характерны высокие *цис*-диастереоселективность (*dr* = (93:7)–(>99:1)) и энантионаправленность (*ee* 76–87%). Индивидуальные энантиомеры продуктов **81** были выделены перекристаллизацией продукта-сырца из смеси гексан – этилацетат.

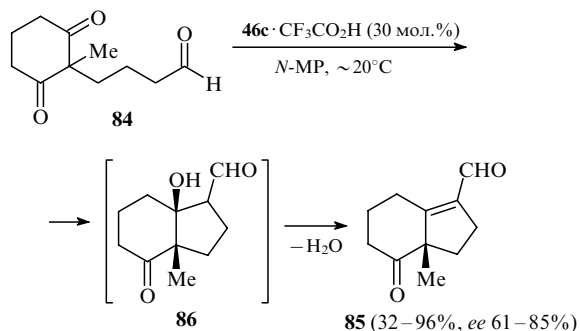


$R^1 = H, Me; R^2 = Me, Et; R^3 = H, Me.$

Другим примером является внутримолекулярная альдолизация σ -симметричного кетоальдегида **82** в *эндо*-8-гидроксибицикло[3.3.1]нонан-2-он (**83**) под действием производных 5-гидроксипролина *trans*-**23g**, *cis*-**23g** и **24**. Реакции протекают с высокой диастерео- ($dr > 99:1$) и энантиоселективностью (ee 94%). При этом соединение **83**, полученное в присутствии аминокислоты *cis*-**23g**, представляет собой оптический антипод продукта *ent*-**83** реакции, катализируемой *транс*-тетрабутиламмониевой солью **24**.¹⁴⁰ Последняя обладает большей каталитической активностью, чем аминокислота **23g**, что, по-видимому, объясняется более высокой нуклеофильностью аминогруппы в соединении **24**. Интересно, что, в отличие от образования продукта *ent*-**83** под действием соли **24**, катализ реакции тетрабутиламмониевой солью пролина приводит к рацемату *rac*-**83**.

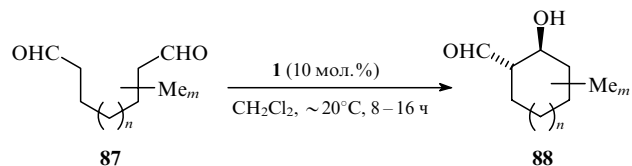


Внутримолекулярные альдольные реакции бифункциональных соединений, содержащих альдегидную и кетогруппы, в которых функцию электрофила выполняет кетогруппа, более редки. Так, проф. Хайаши с сотр.²⁵¹ изучена внутримолекулярная альдольная циклизация дикетоальдегида **84**, катализируемая солью пирролидина **46c**·CF₃CO₂H и протекающая с обращением электронных функций альдегидной и кетонной групп, и разработан оригинальный энантиоселективный синтез (*S*)-7-(1-метил-2-оксобицикло[4.3.0]нон-6-ен)карбальдегида (**85**). При проведении этой реакции в *N*-метилпирролидоне (*N*-MP) выход продукта **85** составляет 96%, а энантиоселективность достигает 85%. В других органических растворителях (Et₂O, MeOH, MeCN) результаты несколько хуже. Наряду с продуктом дегидратации выделяют альдоль **86** (ee 55–77%). Отметим, что в соответствующей реакции, катализируемой пролином, образуется главным образом антипод *ent*-**85** (ee 43%).



Наконец, известны примеры внутримолекулярных альдольных реакций с участием соединений, содержащих две альдегидные группы. Так, (*S*)-пролин (**1**) катализирует внутримолекулярные циклизации гексан- и гептандиалей **87** ($n = 0, 1$ соответственно) в функциональнозамещенные циклические альдоли **88** (схема 2).²⁵²

Схема 2

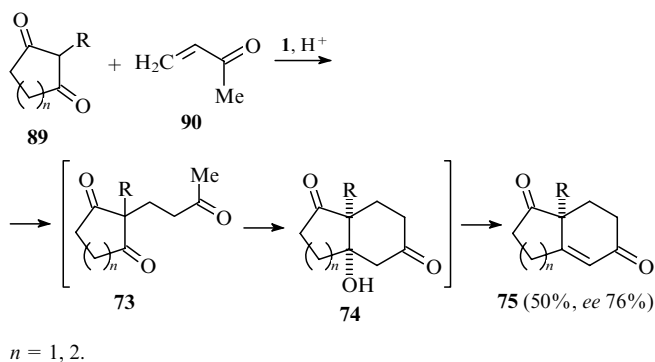


$m = 0-2; n = 0, 1.$

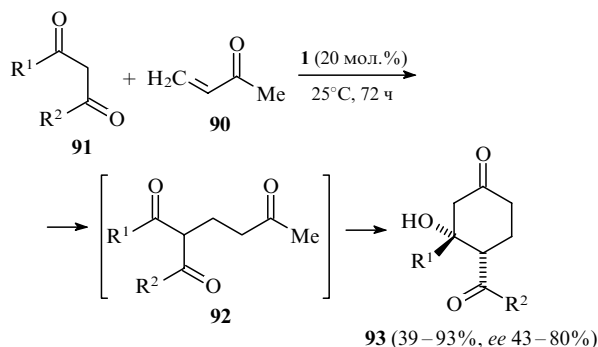
Соединение 88	Выход, %	dr ($anti: syn$)	ee , %	Соединение 88	Выход, %	dr ($anti: syn$)	ee , %
	95	10:1	99		88	1:1	99
	74	>20:1	98		92	2:1	99
	75	>20:1	97		85	2:1	79

Реакция протекает *анти*-диастереоселективно. Значения ee продуктов **88** ($n = 1$), полученных из замещенных гептандиалей, как правило, высоки независимо от положения метильных групп в соединениях **87** ($n = 1$). Диастерео- и энантиоселективность альдолизации гександиалей **87** ($n = 0$) заметно ниже.²⁵³ Выходы, значения dr и ee продуктов катализируемой (*S*)-пролином (**1**) внутримолекулярной циклизации гексан- и гептандиалей **87** приведены на схеме 2.

Внутримолекулярная альдольная реакция может являться одной из стадий каталитических «домино»-превращений, которые позволяют синтезировать в одном реакторе из достаточно простых исходных реагентов сложные полифункциональные карбо- и гетероциклические соединения. По-видимому, первым примером превращений такого типа был «однореакторный» вариант реакции Хэджоса–Пэрриша–Эдера–Зауэра–Вичерта. Поскольку как присоединение циклоакан-1,3-дионов **89** к бут-1-ен-3-ону (**90**), приводящее к трикетону **73**, так и альдольная циклизация последних катализируются (*S*)-пролином (**1**), синтез продуктов **75** можно осуществить как процесс «one-pot» из коммерчески доступных соединений **89** и **90**.²⁵⁴

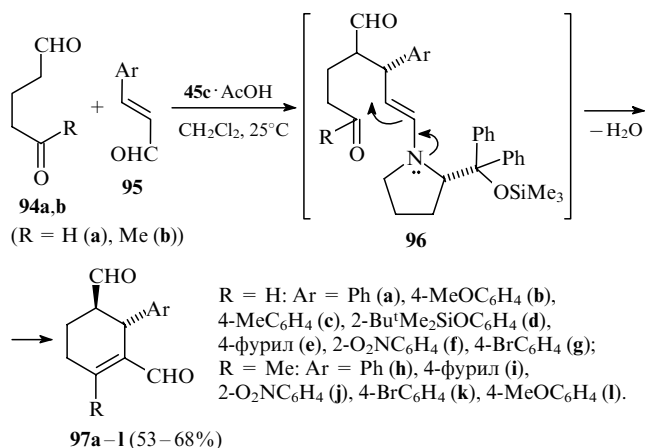


В протекающие последовательно реакцию Михаэля и альдольную циклизацию способны вступать и ациклические β -дикарбонильные соединения. Так, в присутствии аминокислоты **1** β -дикетоны **91** взаимодействуют с бут-1-ен-3-оном (**90**) с образованием аддуктов **92**, превращающихся в условиях реакции в хиральные 3-гидроксициклогексаноны **93** с высокими выходами и умеренной энантиоселективностью. Из несимметрично замещенных β -дикетонов **91** ($R^1 \neq R^2$) в этих условиях получается преимущественно региоизомер **93**, содержащий в α -положении по отношению к гидроксильной группе более электроноакцепторный заместитель.²⁵⁵



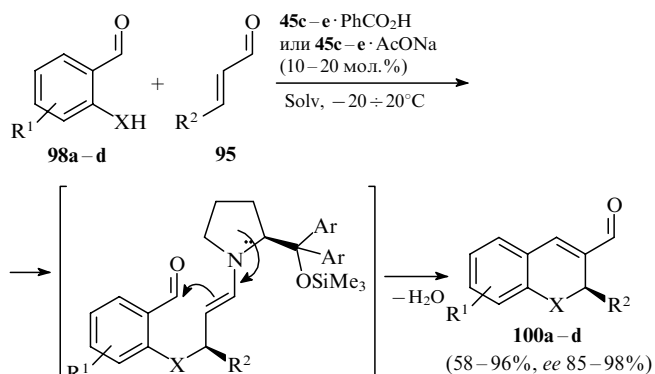
$R^1, R^2 = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H, Cl, Br, OMe}$), 2-фурил, 2-тиенил, 4-пиридил.

Продуктами реакции глutarового альдегида (**94a**) или 5-оксогексаналя (**94b**) с 3-арилпропеналями **95**, протекающей через стадию образования *in situ* аддуктов **96**, являются хиральные 2-арилциклогекс-3-ен-1,3-дикарбальдегиды **97a–l**. Оптимальным катализатором процесса служит система **45c**–органическая кислота. В предложенных условиях продукты **97** были получены с неплохими выходами и высокой диастерео- ($dr > 99:1$) и энантиоселективностью (*ee* 74–99%).¹⁷² Строение диальдегида **97j** установлено методом PCA.



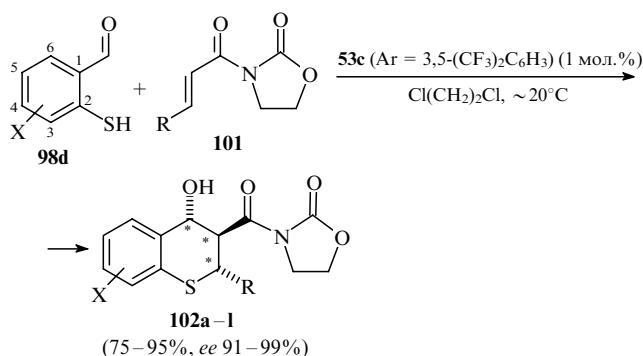
Китайскими и шведскими исследователями разработаны удобные энантиоселективные методы синтеза хиральных гетероциклических соединений разнообразного строения взаимодействием производных антраилового (**98a,b**), салицилового (**98c**) альдегидов или 2-меркаптобензальдегида (**98d**) с α,β -енальми **95** в присутствии силиловых эфиров α,α -диарилпропиолов **45c–e**. Реакции протекают по общей схеме, включающей присоединение гетероатома X соединения **98** к активированной двойной связи еналя **95** и органо-каталитическую альдольную циклизацию аддуктов **99** в соответствующие 1,2-дигидрохинолины **100a**,¹⁷¹ **100b**,¹⁷⁴ хро-

мены **100c** (см.²⁵⁶) или тioxромены **100d** (см.²⁵⁷). Обращают на себя внимание высокая энантиоселективность реакций и возможность варьирования в широких пределах структуры исходных соединений.



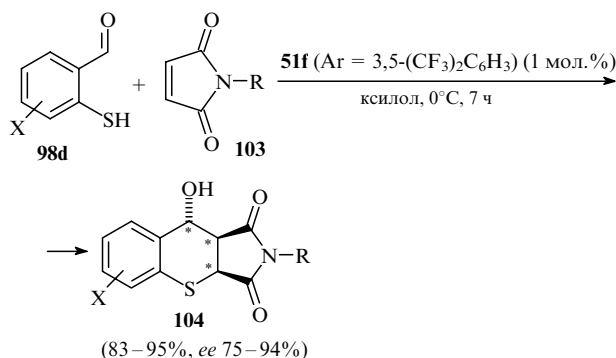
$X = \text{NH}$ (**a**), NCbz (**b**), O (**c**), S (**d**); $R^1 = \text{H, Cl, F, Me, OMe}$;
 $R^2 = \text{YC}_6\text{H}_4$ ($Y = \text{H, 4-CN, 4-Cl, 4-F, 4-Br, 4-NO}_2, 4\text{-OMe, 2-OMe, 2-нафтил, 2-фурил, CO}_2\text{Et, n-Alk, CH}_2\text{OBn}$; Cbz — бензилокси-карбонил.

Весьма эффективными катализаторами асимметрических «домино»-реакций, включающих реакцию Михаэля и альдольную циклизацию, являются соединения, содержащие фрагмент тиомочевины. Так, в присутствии всего 1 мол.% катализатора **53c** ($\text{Ar} = 3,5\text{-(CF}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3$) производные 2-меркаптобензальдегида **98d** взаимодействуют с оксазолидинонами **101**, имеющими электронодефицитные кратные связи, в дихлорэтane, образуя бензотиопираны **102** ($dr > 20:1$) с высокими выходами и прекрасной энантиоселективностью.²⁰⁷



$R = \text{Ph}$: $X = \text{H}$ (**a**), 5-Me (**b**), 6-Cl (**c**), 4,6-Me₂ (**d**), 5,6-(CH₂)₄ (**e**);
 $X = \text{H}$: $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**f**), 3-ClC₆H₄ (**g**), 2-ClC₆H₄ (**h**), 4-MeOC₆H₄ (**i**), 3-MeC₆H₄ (**j**), 1-нафтил (**k**), 3-тиенил (**l**).

[2-(1-Диметиламино)циклогексил]тиомочевина **51f** ($\text{Ar} = 3,5\text{-(CF}_3\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_3$) оказалась хорошим катализатором реакции *o*-меркаптобензальдегидов **98d** с имидами малеиновой кислоты **103**, приводящей к образованию замещенных тioxроменов **104** ($dr = (5:1) \text{--} (20:1)$).²⁰² Отметим, что в реакциях, катализируемых производными тиомочевины **51f** и **53c**, в отличие от соответствующих превращений в присутствии эфиров пролинола **45c,d**, не происходит дегидратации первоначально образующихся альдолей. Это позволяет синтезировать из ахиральных предшественников в одну экспериментальную стадию гетероциклические продукты **102** и **104**, в молекулах которых содержатся три хиральных центра.



X = H, Me, Cl; R = H, Ph, 4-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3,5-Me₂C₆H₃, Bn.

Как уже отмечалось, органокаталитические внутримолекулярные альдольные реакции имеют большое практическое значение и применяются на ключевых стадиях синтеза природных соединений, лекарственных препаратов и химических средств защиты растений.²⁴

2. Межмолекулярные альдольные реакции

На протяжении почти 30 лет область применения органического катализа в альдольной реакции ограничивалась внутримолекулярными процессами. Лишь в 2000 г. Лист и Барбас III с сотр.^{25, 71, 258, 259} впервые установили, что аминокислоты и некоторые другие соединения, содержащие аминогруппу, способны катализировать не только внутри-, но и межмолекулярные асимметрические альдольные реакции с участием немодифицированных альдегидов и кетонов. В исследованных условиях (органический растворитель, избыток кетона) первичные (His, Val, Phe и т.п.) и вторичные (например, *N*-метиллейцин) линейные α-аминокислоты оказались малоактивными катализаторами, однако при использовании (*S*)-пролина (**1**) продукты альдольной реакции были получены с высокими выходами и энантиоселективностью. За относительно небольшой промежуток времени, прошедший с момента этого открытия, был накоплен огромный экспериментальный материал, показавший, насколько общий характер имеет обнаруженная реакция. Новые данные позволили выявить особенности поведения в альдольной реакции различных карбонильных соединений, специфику органокатализаторов разных типов, а также закономерности, связывающие эффективность органокаталитических реакций с условиями их проведения.

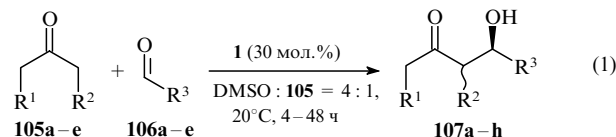
В соответствии с химической природой нуклеофильной компоненты исследованные к настоящему времени органо-

каталитические альдольные реакции можно разделить на три группы:

- реакции, в которых роль нуклеофила играет молекула кетона;
- реакции, в которых функции нуклеофила выполняет молекула альдегида;
- реакции, нуклеофилом в которых служит производное карбоновой кислоты.

а. Реакции с участием кетонов в качестве нуклеофилов

Наиболее подробно изучены межмолекулярные альдольные реакции, принадлежащие к первой группе. При этом основная часть экспериментальных данных получена в системах кетон-донор–альдегид-акцептор. В табл. 1 приведены некоторые типичные примеры таких реакций. В присутствии (*S*)-пролина ацетон (**105a**) и циклоалканоны **105b,c** взаимодействуют с ароматическими альдегидами **106a,b**, образуя альдоли **107a–c** с выходами до 94% и *ee* до 60–89%.⁷¹ Эти реакции проводят, как правило, в условиях большого избытка кетона. Обычно скорость процесса и выход альдолей **107** возрастают при введении электрооакцепторных заместителей в ароматическое ядро альдегида. Соединения **107b,c**, полученные из циклоалканонов **105b,c** и 4-нитробензальдегида (**106b**), как правило, представляют собой смеси *син*- и *анти*-диастереомеров с преобладанием последних. Катализируемые пролином **1** реакции бутан-2-она (**105d**) с ароматическими альдегидами **106a,b** протекают региоселективно с образованием продуктов присоединения по метильной группе кетона — альдолей **107d**. Однако кетоны, содержащие более объемистые алкильные группы (например, пентан-3-он, изопропилметилкетон и др.), не взаимодействуют с альдегидами в изученных условиях.



В реакции с кетонами **105** в присутствии (*S*)-пролина вступают и алифатические альдегиды **106c,d**. Продукт **107e** взаимодействия ацетона (**105a**) с изобутаналем (**106c**) образуется с исключительно высоким выходом и хорошей энантиоселективностью (*ee* до 96%).^{25, 71} В альдольную реакцию можно вводить как индивидуальные циклоалканкарбальдегиды, например **106d**, так и соединения, полученные *in situ* гидроформилированием соответствующих циклоалкенов в присутствии комплексов родия.²⁶⁰ Вместо ацетона (**105a**) в качестве нуклеофильной компоненты можно использовать

Таблица 1. Асимметрическая альдольная реакция (1), катализируемая (*S*)-пролином.

Кетон			Альдегид		Альдоль			
соединение	R ¹	R ²	соединение	R ³	соединение	выход, %	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> , %
105a	H	H	106a	XC ₆ H ₄ (X ≠ NO ₂)	107a	62–94	—	60–77
105b	(CH ₂) ₃		106b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	107b	65	76 : 24	89 ^a
105c	(CH ₂) ₂		106b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	107c	73	76 : 24	69 ^a
105d	Me	H	106a,b	XC ₆ H ₄	107d	20–65	—	50–77
105a	H	H	106c	Pr ⁱ	107e	97	—	96
105a	H	H	106d	cyclo-C ₆ H ₁₁	107f	60	—	85
105e^b	CMe ₂ (OH)	H	106d	cyclo-C ₆ H ₁₁	107g	91	—	86
105b,c^b	(CH ₂) _n (n = 2, 3)		106e	H	107h	25–45	—	95–99

^a Значения *ee* *анти*-диастереомеров. ^b В реакцию вводили 2 экв. кетона, в остальных случаях — 20–30 экв.

4-гидрокси-4-метилпентан-2-он (диацетоновый спирт) (**105e**). В этом случае для достижения высоких значений конверсии и энантиоселективности достаточно 2 экв. кето-на.^{261,262} Неожиданно высокие значения *ee* альдолей **107h** (до 99%) были получены в реакциях циклоалканонов **105b,c** с формальдегидом (**106e**), не содержащим объемистых заместителей у атома углерода карбонильной группы.²⁶³ При этом для эффективного протекания реакции также достаточно введения в нее 2 экв. циклоалканона.

В отличие от несимметричных кетонов **105d,e** производные ацетона **108a–f**, содержащие гетероатом у одного из атомов углерода в α -положении к карбонильной группе, в присутствии (*S*)-пролина обычно присоединяются к альдегидам **106** не по метильной группе, а по этому атому С, образуя преимущественно альдоли **109**. Вероятно, такое направление реакции объясняется способностью гетероатома стабилизировать енаминные интермедиаты, в которых данный гетероатом расположен у sp^2 -гибридизованного атома углерода. В соединениях **109**, как правило, преобладает *анти*-диастереомер, при этом соотношение *dr* (*anti*:*syn*) и значения *ee* диастереомеров сильно зависят от строения исходных альдегида и кетона (табл. 2).

Наиболее высокая регио-, диастерео- (*dr* (*anti*:*syn*) > 20:1) и энантиоселективность (*ee* > 99%) достигается в реакциях гидроксиацетона (**108a**) с α -разветвленными алифатическими альдегидами **106c,d**, которые приводят к образованию *анти*-2,3-дигидроксикетонов **109b,c**.^{71,258} Этот метод хорошо дополняет разработанный Шарплессом²⁶⁶ синтез хиральных *син*-2,3-дигидроксикетонов реакцией асимметрического дигидроксирования α,β -енонов.

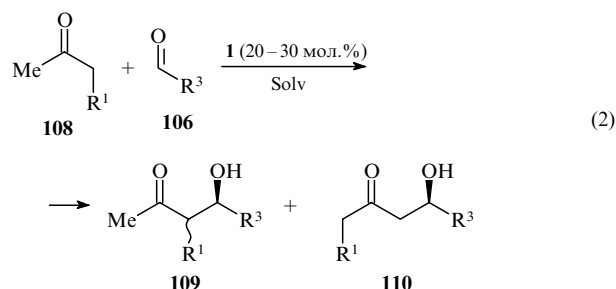


Таблица 2. Альдольная реакция (2), катализируемая (*S*)-пролином.

Кетон		Альдегид		Альдоль 109				Альдоль 110			Ссылки
соединение	R ¹	соединение	R ³	соединение	выход, %	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>), %	соединение	выход, %	<i>ee</i> , %	
108a	ОН	106a	Ph	109a	83	1:1	80	—	—	—	71, 258
108a	ОН	106c	Pr ⁱ	109b	60	> 20:1	> 99	—	—	—	71, 258
108a	ОН	106d	cyclo-C ₆ H ₁₁	109c	62	> 20:1	> 99	—	—	—	71, 258
108a	ОН	106f	tert-C ₅ H ₁₁	109d	38	1.7:1.0	> 97	—	—	—	71, 258
108a	ОН	106g		109e	40	2:1	> 97	—	—	—	71, 258
108b	Bu ^t Me ₂ SiO	106a	Ph	109f	85	4:1	40	110a	5	—	264
108b	Bu ^t Me ₂ SiO	106h		109g	11	1.5:1.0	—	110b	43	95	264
108b	Bu ^t Me ₂ SiO	106i	Bu ^t Me ₂ SiO	109h	25	2:1	—	110c	58	43	264
108c	OPh	106a	Ph	109i	65	6:1	64	110d	1	—	123
108c	OPh	106j		109j	35	24:1	93	110i	35	96	123

Катализируемые аминокислотой **1** реакции гидроксиацетона (**108a**) с ароматическими (**106a**) и алифатическими альдегидами, не имеющими разветвления в α -положении по отношению к альдегидной группе (например, **106f**), а также с (*R*)-2,3-*O*-(изопропилиден)глицеральдегидом (**106g**) протекают менее диастереоселективно (*dr* (*anti*:*syn*) = (1:1)–(2:1)), однако региоселективность и значения *ee* преобладающих *анти*-изомеров соединений **109a,d,e** остаются достаточно высокими (*ee* 80–97%).^{71,258} Аналогичная регионаправленность при умеренной диастерео- и энантиоселективности характерна и для взаимодействия (*трет*-бутилдиметилсилилокси)ацетона (**108b**) с ароматическими альдегидами **106a**. В то же время соответствующие реакции соединения **108b** с α,β -непредельными альдегидами **106h,i** приводят главным образом к альдолям изостроения — соединениям **110b,c**.²⁶⁴

Диастереомерный альдоль **109i** является основным продуктом катализируемой пролином **1** реакции феноксиацетона (**108c**) с ароматическими альдегидами **106a**, однако в результате взаимодействия кетона **108c** с пространственно затрудненным 1-(фенилтио)циклопропанкарбальдегидом (**106j**) образуются региоизомеры **109j** и **110i** в соотношении 1:1. Реакции фенилтиоацетона (**108d**) с альдегидами **106a,j** протекают с невысокими химическими выходами, приводя преимущественно к альдолям изостроения (**110f,g**).¹²³

Реакции α -метилтиоацетона (**108e**)²⁶⁵ и α -хлорацетона (**108f**)⁷³ с 4-нитробензальдегидом (**106b**), катализируемые (*S*)-пролином, протекают еще менее селективно, и соответствующие продукты **110h** и **109l** образуются с выходами, не превышающими 10%.

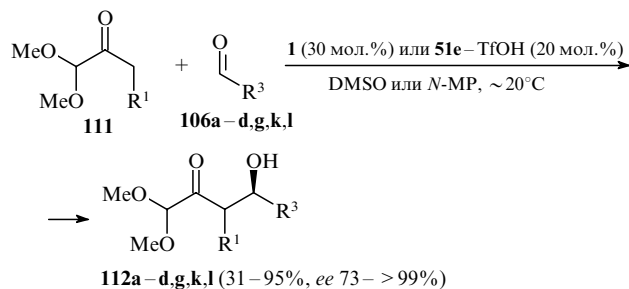
Кетоны, содержащие в одном из α -положений по отношению к карбонильной группе два гетероатомных заместителя, взаимодействуют с альдегидами по незамененной алкильной группе, по-видимому, из-за пространственных затруднений, создаваемых указанными заместителями. Так, единственными выделенными продуктами катализируемой аминокислотой **1** реакции диметилацетата пирувинового альдегида (**111**) с алифатическими, в том числе функциональнозамещенными, альдегидами **106c,d,g,k,l** являются полифункциональные альдоли изостроения — соединения **112**. Хотя выходы продуктов **112** не всегда высоки, обращает

Таблица 2 (окончание).

Кетон		Альдегид		Альдоль 109				Альдоль 110			Ссылки
соединение	R ¹	соединение	R ³	соединение	выход, %	dr (anti:syn)	ee (anti), %	соединение	выход, %	ee, %	
108d	SPh	106a	Ph	—	—	—	—	110f	27	68	123
108d	SPh	106j		109k	2	99:1	—	110g	38	95	123
108e	SMe	106b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	—	—	—	—	110h	10	—	265
108f	Cl	106b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	109l	8	—	—	—	—	—	73

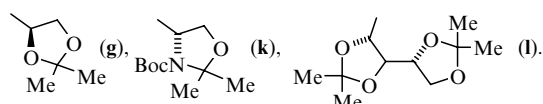
Примечание. Во всех реакциях, кроме двух последних, в качестве растворителя (Solv) использовали ДМСО. Реакцию **108e** + **106b** проводили в CHCl₃, а реакцию **108f** + **106b** — в ТГФ.

на себя внимание высокая диастерео- ($dr = 19:1$) и энантиоселективность процесса, особенно в случае альдегидов **106g,k,l**, содержащих гетероатомы в α - и β -положениях по отношению к альдегидной группе.²⁶⁷ Повысить выходы продуктов и вовлечь в реакцию ацетали пирувинового альдегида (**111**) с заместителями R¹ ≠ H позволило использование каталитической системы **51e**–TfOH.²⁰¹

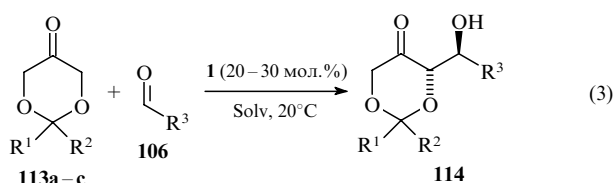


111, 112: R¹ = H, Me, Et, Prⁿ;

106, 112: R³ = XC₆H₄ (X = 3-NO₂, 2-NO₂, 4-CF₃, 4-CN, 4-Cl, 3-Br, 4-Ph) (**a**), 4-NO₂C₆H₄ (**b**), Prⁱ (**c**), cyclo-C₆H₁₁ (**d**),



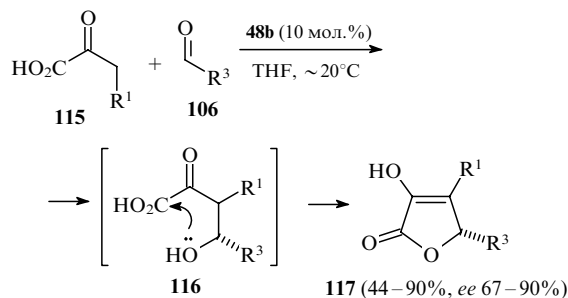
Нуклеофилами в органокалитических альдольных реакциях могут служить кетоны, содержащие гетероатомы в обоих α -положениях по отношению к карбонильной группе. Так, в присутствии (*S*)-пролина из производных 1,3-диоксан-5-она **113a–c**, являющихся защищенными формами α,α' -дигидроксиацетона, и альдегидов **106** получены^{268–274} альдоли **114** — исходные соединения для синтеза производных углеводов (табл. 3).



Высокая диастерео- и энантиоселективность реакции наблюдается при использовании как линейных (**106m,n**),^{271–273} так и α -разветвленных алифатических альдегидов (**106c,d,g,o–q**),^{271,272,274} в том числе соединений **106g,o–q**, содержащих в α -положении по отношению к альдегидной группе атомы O или N. При этом для эффективного

протекания реакции в некоторых случаях достаточно вовлечения в нее 1–2 экв. соединения **113**. Ароматические альдегиды, в том числе 4-нитробензальдегид (**106b**), обычно взаимодействуют с производными 1,3-диоксан-5-она **113a–c** менее селективно.^{268–270} Зависимость значений dr и ee продуктов **114a–c** от строения циклических кеталей **113a–c** имеет сложный характер.²⁷⁰ В определенных условиях в органокалитических реакциях с альдегидами может вступать и не-защищенный α,α' -дигидроксиацетон.^{275,276}

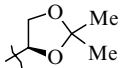
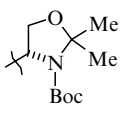
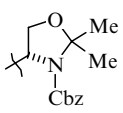
Кетоны, карбонильная группа в которых дезактивирована сильными электроноакцепторными заместителями, обычно не способны играть роль нуклеофилов в катализируемых аминокислотой **1** альдольных реакциях. Однако в присутствии 2-[(*S*)-пирролидин-2-ил]бензимидазола (**48b**) взятые в избытке (15 экв.) α -кетокислоты **115** взаимодействуют с альдегидами **106** различного строения с образованием γ -гидрокси- α -кетокислот **116**, превращающихся в условиях реакции в хиральные изотетроновые кислоты **117**.¹⁹¹ Процесс протекает с достаточно высокой энантиоселективностью. Продукты **117** относятся к классу бутенолидов, многие представители которых биологически активны (см. ссылки в работе¹⁹¹).

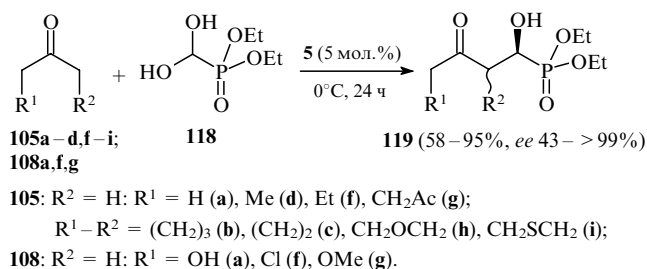


R¹ = H, Me, Et, Ph; R³ = Prⁱ, Bu^t, CO₂Et, XC₆H₄ (X = H, 4-NO₂, 4-Br, 4-OMe), C₆F₅.

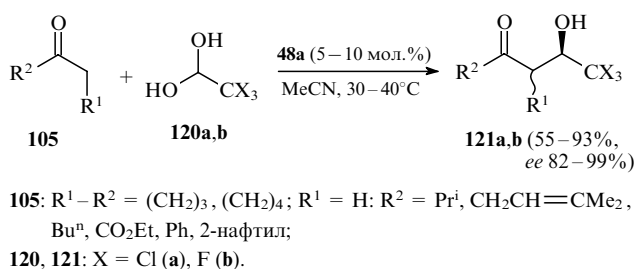
Некоторые альдегиды, содержащие электроноакцепторные заместители при атоме углерода карбонильной группы, могут быть введены в реакции с кетонами в форме гидратов. Так, катализируемое пролинамидом (**5**) взаимодействие кетонов **105** или **108** с гидратом диэтилформилфосфоната (**118**) оказалось удобным методом синтеза хиральных α -гидроксифосфонатов **119**.⁷² При этом из кетонов **105b,h,i** образуются преимущественно изомеры *anti*-**119** (dr (*anti*:*syn*) = 70:30), а из соединения **105c** — *syn*-**119** (dr (*anti*:*syn*) = 5:95). В отличие от реакций с альдегидами, представленными в табл. 2, с фосфонатом **118** гидроксиацетон (**108a**) и хлорацетон (**108f**) образуют альдоли изостроения (**119**).

Таблица 3. Альдольная реакция (3), катализируемый (S)-пролином.

Кетон			Альдегид		Альдол				Ссылки
соединение	R ¹	R ²	соединение	R ³	соединение	выход, %	dr (anti: syn)	ee (anti), %	
113a	Me	Me	106b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	114a	58	12 : 1	73	268, 269
113b	H	H	106b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	114b	89	2 : 1	92	270
113c	(CH ₂) ₅		106b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	114c	85	5 : 1	59	270
113a	Me	Me	106c	Pr ⁱ	114d	97	> 49 : 1	94	271, 272
113a	Me	Me	106d	cyclo-C ₆ H ₁₁	114e	86	> 49 : 1	90	271, 272
113a	Me	Me	106g		114f	76	> 49 : 1	98	271, 272
113a	Me	Me	106m	CH ₂ OBn	114g	40	> 49 : 1	97	271, 272
113a ^a	Me	Me	106n	n-C ₁₄ H ₂₉	114h	60	99 : 1	95	273
113a	Me	Me	106o	CH(OMe) ₂	114i	69	> 49 : 1	94	271, 274
113a	Me	Me	106p		114j	80	> 49 : 1	96	271, 272
113a	Me	Me	106q		114k	80	> 49 : 1	96	271, 272

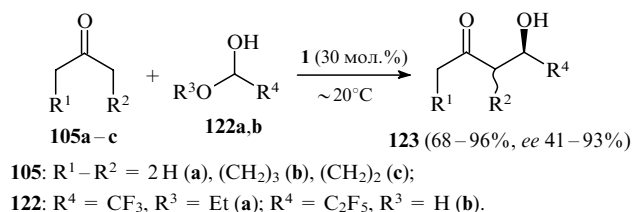
^a Реакцию проводили в CHCl₃, в остальных случаях — в ДМФА.

Линейные и циклические кетоны **105** взаимодействуют с хлоральгидратом (**120a**) в присутствии [(S)-пирролидин-2-ил]тетразола (**48a**), образуя соответствующие альдоли **121** с высокой диастерео- и энантиоселективностью.²⁷⁷ При этом из кетона **105b** получаются в основном диастереомеры *anti*-**121** (dr (*anti*:*syn*) = 24 : 1), а из кетона **105c** — *syn*-**121** (dr (*anti*:*syn*) = 1 : 9). Аналогично хлоральгидрату в указанных условиях реагирует и моногидрат трифторуксусного альдегида (**120b**). Реакции с участием несимметричных метилкетонов протекают региоселективно по метильной группе последних.

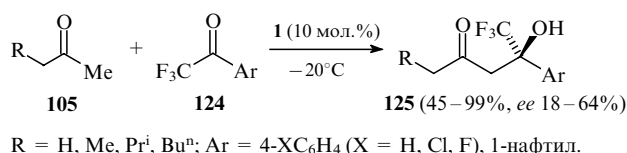


Во взаимодействие с кетонами способны вступать и полуацетали электронодефицитных альдегидов. При этом в катализируемых (S)-пролином реакциях полуацеталь трифторацетальдегида (**122a**) с ацетоном (**105a**) или циклоалканами **105b,c** фторсодержащие альдоли **123** образуются с более высокими выходами, чем в аналогичных превращениях

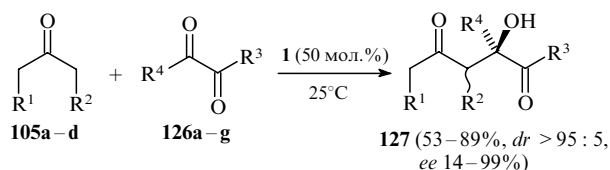
с участием гидрата **122b**.²⁷⁸ Отметим, что реакции гидратов и полуацеталей альдегидов с циклогексаном (**105b**) и циклопентаном (**105c**) имеют различную регионаправленность: *анти* — в случае кетона **105b** (dr (*anti*:*syn*) = 96 : 4) и *син* — в случае кетона **105c** (dr (*anti*:*syn*) = 2 : 98).



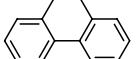
Наряду с превращениями в системах кетон-нуклеофил-альдегид-электрофил известны асимметрические кросс-альдольные реакции между двумя кетонами. Взаимодействия такого типа реализуются лишь при наличии в молекуле кетона-акцептора сильных электроноакцепторных заместителей, повышающих электрофильность атома углерода карбонильной группы. Кроме того, для селективного протекания реакции желательно отсутствие атомов водорода в α-положении по отношению к карбонильной группе акцепторной компоненты. Этим требованиям удовлетворяют, например, производные α,α,α-трифторацетифенона **124**. Взаимодействие соединений **124** с избытком (50 экв.) кетона **105** в присутствии (S)-пролина приводит к фторсодержащим альдолям **125** с достаточно высокими выходами и умеренной энантиоселективностью.²⁷⁹ При наличии электроноакцепторных групп в ароматическом кольце кетона-акцептора **124** скорость реакции увеличивается.



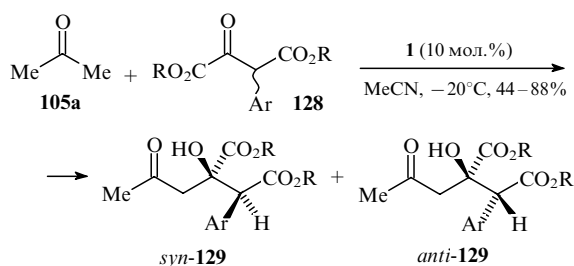
В качестве акцепторов в кросс-альдольных реакциях, катализируемых производными (*S*)-пролина, могут использоваться различные 1,2-дикарбонильные соединения. Так, продуктами взаимодействия кетонов-доноров **105a–d** с 1,2-дикетонами **126a–c,e,f** (см.²⁸⁰) и α -кетозфирами **126d,g** (см.^{281,282}) являются соответствующие 2-гидрокси-1,4-дикетоны или 2-гидрокси-4-кетозфиры **127**. Направление реакции определяется строением взаимодействующих соединений. 1-Арил-1,2-диоксопропаны **126a–c** вступают в реакцию по кетогруппе, связанной с ароматическим циклом. Бутан-2-он (**105d**) образует продукты присоединения по метильной группе кетона. Наиболее высокие значения диастерео- ($dr \geq 20:1$) и энантиоселективности (ee 80–99%) достигнуты в реакциях с участием циклических кетонов **105b,c** и **126f,g**. Во всех случаях для подавления побочных процессов необходим значительный избыток (64 экв.) нуклеофила **105**.



105: $R^2 = H$: $R^1 = H$ (**a**), Me (**d**); $R^1-R^2 = (CH_2)_3$ (**b**), $(CH_2)_2$ (**c**);
126: $R^3 = Me$: $R^4 = 4-XC_6H_4$ ($X = H, NO_2$ (**b**), CF_3 (**c**)); $R^3 = OEt$,

$R^4 = Ph$ (**d**); $R^3-R^4 = (CH_2)_4$ (**e**),  (**f**),  (**g**).

Альдольная реакция в системе кетон-донор–кетон-акцептор была использована для динамического кинетического разделения кетозфиров янтарной кислоты. При взаимодействии рацемических 2-оксо-3-арилсукцинатов **128** с избытком ацетона (**105a**) в MeCN в присутствии 10 мол.% пролина **1** образуются диастереомерные альдоли *syn*-**129** и *anti*-**129** (dr (*syn*:*anti*) = (72:28)–(87:13)), содержащие два связанных между собой стереогенных центра и имеющие высокую энантиомерную чистоту.²⁸³ Абсолютная конфигурация выделенных диастереомеров подтверждена рентгеноструктурными исследованиями.

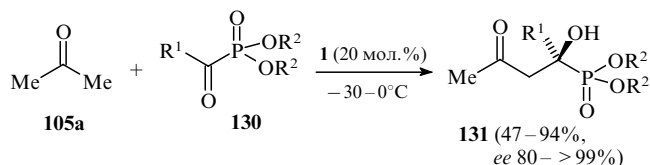


$R = Me, Et, Bn$;

$Ar = XC_6H_4$ ($X = 2-F, 4-F, 2-Cl, 4-Cl, 2-CF_3, 4-Br, 4-OMe$).

Наряду с 1,2-дикарбонильными соединениями в катализируемую (*S*)-пролином асимметрическую альдольную реакцию с кетонами-донорами вступают эфиры α -кетозфонов кислот. Взаимодействие α -кетозфосфонатов **130** с избытком (54 экв.) донора **105a** в присутствии 20 мол.% аминокислоты **1** при $-30-0^\circ C$ приводит к хиральным α -гидроксифосфонатам **131** — соединениям, обладающим ценными биологическими свойствами, — с неплохими выходами и весьма высокой энантиоселективностью.²⁸⁴ На результаты реакции практически не влияет природа заместителя R^1 в исходных фосфонатах **130**, однако введение в фосфонатные группы соединений **130** объемистых замести-

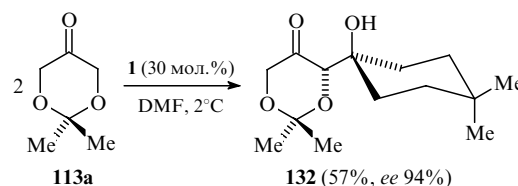
телей ($R^2 = Pr^i$) способствует повышению степени энантиомерного обогащения продуктов **131**.



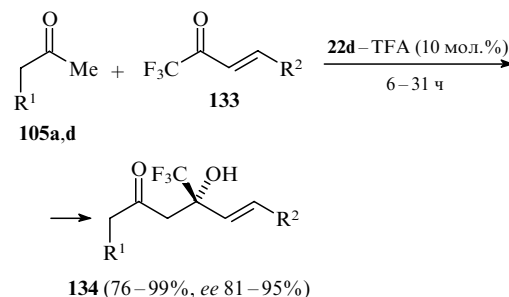
$R^1 = 4-XC_6H_4$ ($X = H, Cl, F, Br, I, Me, OMe$), Me, Bn, CH_2CH_2Ph , *trans*- $CH=CHMe$; $R^2 = Me, Et, Pr^i$.

Редким примером успешного осуществления асимметрической альдольной реакции в системе кетон–кетон с участием кетона-акцептора, содержащего атомы водорода в α -положении по отношению к кетогруппе, является катализируемая (*S*)-пролином димеризация 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-она (**113a**). В результате реакции образуется хиральный альдоль **132** с достаточно высокой оптической чистотой, представляющий собой защищенную форму (*S*)-дендрокетозы (схема 3).²⁷¹

Схема 3



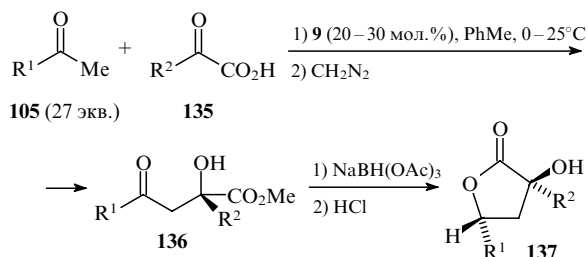
Иногда проведение асимметрической альдольной реакции между кетоном-донором и кетоном-акцептором требует использования вместо пролина других, более активных катализаторов. Так, фторсодержащие α,β -непредельные кетоны **133** взаимодействуют с избытком (70 экв.) кетонов-доноров **105a,d** в присутствии каталитической системы **22d**–трифторуксусная кислота (TFA) (по 10 мол.%), давая труднодоступные фторсодержащие хиральные аллильные кетоспирты **134**, оптическая чистота которых достигает 95%.²⁸⁵ При использовании бутан-2-она (**105d**) в качестве кетона-донора образуется исключительно продукт присоединения по метильной группе. Эта реакция протекает и под действием (*S*)-пролина, однако выходы (50–93%) и энантиомерный избыток (52–74%) продуктов **134** в данном случае заметно ниже.¹³⁸



$R^1 = H, Me$; $R^2 = 4-XC_6H_4$ ($X = H, Cl, Br, Me, OMe$), 1-нафтил, 2-фурил, $C\equiv CPh$, $CH=CHPh$, $(CH_2)_3Ph$.

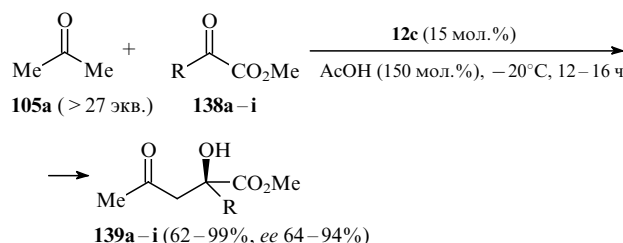
При катализе *N*-(6-метил-2-пиридил)-(*S*)-пролинамидом (**9**) удалось осуществить асимметрическую альдольную реакцию между кетонами **105** и α -кетокислотами **135** различного строения.^{78,286} Образующиеся альдоли выделяли в виде метиловых эфиров **136** с высокой энантиомерной чистотой обработкой реакционной смеси диазометаном. При этом катализатор **9**, обладающий основными свойствами, может

быть отделен от реакционной массы экстракцией кислотой и использован повторно. В случае кетонов **105** с $R^1 \neq \text{Me}$ взаимодействие протекало региоселективно по метильной группе. Продукты **136** были превращены в хиральные 2-гидрокси- γ -бутиролактоны **137** (*dr* (*anti*:*syn*) = (95:5)–(99:1)) — ценные «строительные блоки» для синтеза природных соединений и биологически активных веществ²⁸⁷ — с помощью последовательности реакций диастереоселективного восстановления под действием $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и лактонизации.



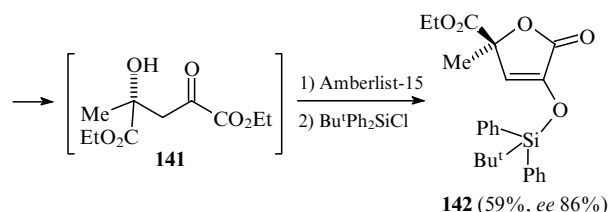
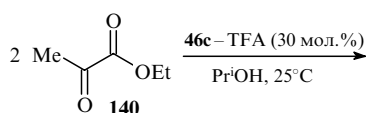
$R^1 = n\text{-C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1–8$), $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, CH_2SMe , $\text{cyclo-C}_3\text{H}_5$;
 $R^2 = \text{Me}$, Et , Bu^i , Ph , Bn , $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, 2-фурил, 2-тиенил.

Алифатические, гетероароматические и ароматические α -кетозфиры **138**, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре, взаимодействуют с ацетоном (**105a**) в растворе последнего в присутствии 1,2-дифенил-1,2-бис(пролинамидо)этана (**12c**) и AcOH , образуя соответствующие альдоли **139** с высокими выходами и энантиоселективностью.¹⁰⁰ Реакция эффективно протекает уже при -20°C . По аналогии с литературными данными,^{78,282} преобладающим энантиомером продуктов **139** приписана (*S*)-конфигурация.



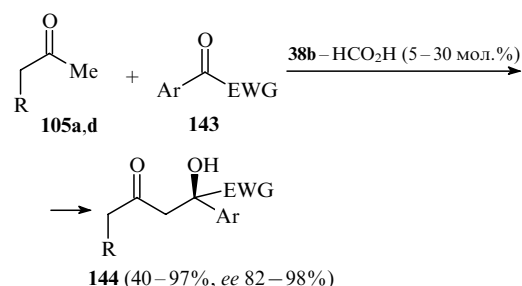
138, **139**: $R = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H}$ (a), 2-Me (b), 3-Me (c), 4-Me (d), 3-F (e)), 1-нафтил (f), 2-нафтил (g), 2-тиенил (h), $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$ (i).

В альдольной димеризации этилпирувата **140**, катализируемой солью хирального пирролидина **46c** с трифторуксусной кислотой, как и в реакции димеризации 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-она (**113a**) (см. схему 3), кетогруппа в одной молекуле исходного соединения играет роль донора, а в другой — акцептора. В этой не протекающей под действием пролина реакции первоначально образующийся альдоль **141** в результате последовательной обработки реакционной массы ионообменной смолой Amberlist-15 и *m*-тем-бутилдифенилсилилхлоридом превращается с относительно высокой энантиоселективностью в производное изотетроновой кислоты **142**.¹⁷⁹



142 (59%, *ee* 86%)

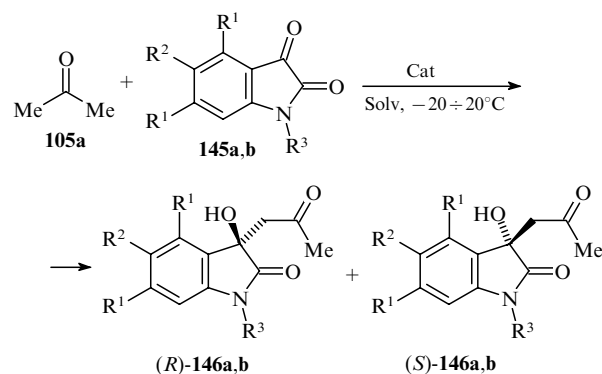
Хорошим катализатором асимметрической альдольной реакции между кетонами-донорами **105a,d** и кетонами-акцепторами **143**, содержащими различные электроноакцепторные группы (EWG), является синтезированное недавно производное фенилаланина **38b**, содержащее фрагмент 3,7-диазабицикло[3.3.1]нона-9-на. Этот катализатор в сочетании с эквивалентным количеством муравьиной кислоты позволяет вовлекать в реакции широкий круг электрофилов **143**, в том числе α -кетозфосфонаты, α -кетозфиры, ацетали α -кетозальдегидов, и синтезировать на их основе соответствующие функциональнозамещенные альдоли **144** с высокими выходами и энантиоселективностью.¹⁶⁰



144 (40–97%, *ee* 82–98%)

$R = \text{H}$, Me ; $\text{Ar} = \text{XC}_6\text{H}_4$ ($X = \text{H}$, 4- NO_2 , 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 4-F, 3- NO_2 , 3-Me, 3-Br, 3-F), 2-нафтил; EWG = $\text{P}(\text{O})(\text{OAlk})_2$, CO_2Me , $(4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}$, $(4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O})_2\text{CH}$.

Ацетон (**105a**) взаимодействует с производными изатина **145** в присутствии некоторых органоаккумуляторов, в том числе (*S*)-пролина,²⁸⁸ системы **12d**– AcOH ,¹⁰¹ дипептида **21**,

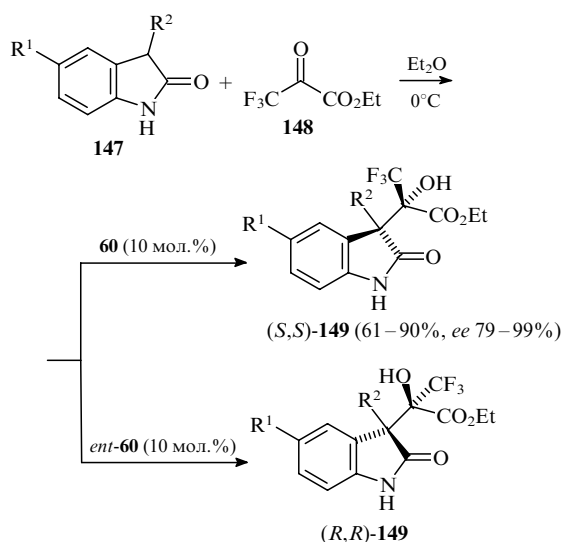


$R^1 = \text{H}$ (a); $R^2 = \text{H}$, Br; $R^3 = \text{H}$, Me, Et, Bn;
 $R^1 = \text{Br}$ (b), $R^2 = R^3 = \text{H}$.

Cat	C_{cat} , мол. %	Solv	Выход 146b , %	<i>ee</i> 146b , % (конфигурация)
1	10	Me_2CO	86	55 (<i>S</i>)
12d + 2 AcOH	10	Me_2CO	45	87 (<i>S</i>)
21	10	Me_2CO	50	97 (<i>R</i>)
22l	5	$\text{Me}_2\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$	99	95 (<i>R</i>)
(<i>S</i>)- 54b	20	CH_2Cl_2	98	95 (<i>S</i>)
(<i>R</i>)- 54b	20	CH_2Cl_2	98	94 (<i>R</i>)

включающего фрагменты (*S*)-пролина и β-фенилглицина,^{119,288} тиофенсодержащего сульфида пролина **221**,¹²⁹ а также антиподов валинола **54a** и лейцинола **54b**,²⁰⁸ образуя хиральные производные 3-(2-оксопропил)-3-гидроксииндол-2-она **146** с высокими выходами. Метод позволил синтезировать, в частности, (*R*)-энантиомер 4,6-дибромпроизводного изатина **146b**, идентичный выделенному из морских полипов *Amathia convoluta* в 1995 г. алкалоиду конволутамидину, который оказался мощным ингибитором дифференциации клеток лейкемии HL-60.²⁸⁹ Отметим, что соединение (*R*)-**146b** было получено с высокой энантиоселективностью в реакциях, катализируемых дипептидом **21**, сульфамидом **221** и (*R*)-изомером лейцинола (*R*)-**54b**, в то время как в присутствии катализаторов **1**, **12d** и (*S*)-**54b** наблюдалось преимущественное образование альдоля (*S*)-**146b**, являющегося оптическим антиподом природного конволутамидина.

Асимметрическая альдольная реакция оксииндолов **147** с эфиром трифторпирувиновой кислоты **148**, катализируемая производным хинуклидина **60**, приводит к спирооксииндолам **149**, которые обладают ценными биологическими свойствами.²¹⁶



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{Me, Et, Bn, 4-XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2 \text{ (X = Me, Cl, Br), YNHCH}_2\text{CH}_2 \text{ (Y = Boc, Cbz, Bn)}$.

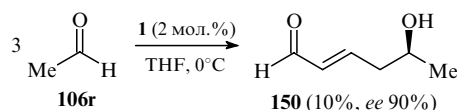
Реакция характеризуется прекрасной энантиоселективностью и высокой диастереоселективностью ($dr = (88:12) - (97:3)$). Используя наряду с катализатором **60** его оптический

антипод *ent*-**60**, авторам работы²¹⁶ удалось синтезировать (*S,S*)- и (*R,R*)-энантиомеры соединений **149** и установить их абсолютную конфигурацию. В отличие от взаимодействия ацетона с производными изатина **145**, производное индола **147** играет роль нуклеофильной компоненты. Предлагаемый механизм реакции включает депротонирование соединения **147** под действием хинуклидинового фрагмента катализатора и пространственную фиксацию образующегося енолята и трифторпирувата **148** в хелатной полости катализатора с помощью водородных связей.

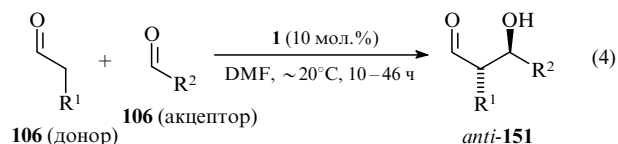
6. Реакции с участием альдегидов в качестве нуклеофилов

Роль донорной компоненты в катализируемых (*S*)-пролином альдольных реакциях могут играть алифатические альдегиды, содержащие атомы водорода в α-положении по отношению к альдегидной группе. Так, Барбас III с сотр.²⁹⁰ выделил (*5S*)-гидроксид-(*2E*)-гексеналь (**150**), образующийся в результате катализируемой аминокислотой **1** альдольной тримеризации ацетальдегида (**106r**). Хотя выход соединения **150** не превышал 10%, энантиоселективность процесса была довольно высокой (схема 4).

Схема 4



Изучение межмолекулярных альдольных реакций в системах альдегид – альдегид несколькими группами исследователей, прежде всего группой Мак-Миллана,²⁹¹ привело к разработке препаративных методик проведения таких синтезов. Оказалось, что в тщательно контролируемых условиях в отсутствие кислорода воздуха катализируемая (*S*)-пролином кросс-альдольная реакция (4) между двумя альдегидами приводит к образованию альдолей *anti*-**151** с хорошими выходами и высокой диастерео- и энантиоселективностью (табл. 4).

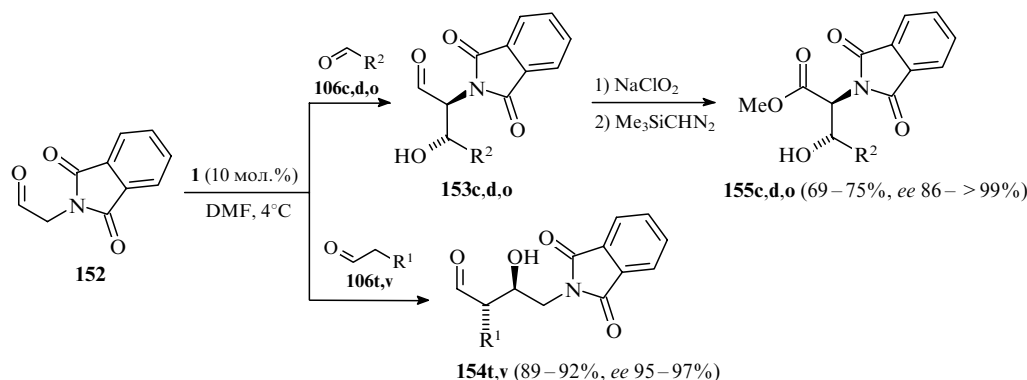


В качестве нуклеофилов, как правило, используют альдегиды **106**, не имеющие разветвления в α-положении по отно-

Таблица 4. Кросс-альдольная реакция (4), катализируемая (*S*)-пролином.

Альдегид-донор	R^1	Альдегид-акцептор	R^2	Альдоль				Ссылки
				соединение	выход, %	dr (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	ee (<i>anti</i>), %	
106s	Me	106s	Et	151a	80	4:1	99	291
106s	Me	106v	Bu ⁱ	151b	88	3:1	97	291
106s	Me	106d	cyclo-C ₆ H ₁₁	151c	87	14:1	99	291
106s	Me	106a	Ph	151d	81	3:1	99	291
106t	Bu ⁿ	106c	Pr ⁱ	151e	80	24:1	98	291
106u	Bn	106c	Pr ⁱ	151f	75	19:1	91	291
106v	Pr ⁱ	106e	H	151g	52	—	99	263
106s	Me	106y	CH(SeEt) ₂	151h	70	10:1	97	293
106u	Bn	106z		151i	73	20:1	97	293
106w	OBn	106w	CH ₂ OBn	151j	73	4:1	98	292
106x	OSiPr ₃	106x	CH ₂ OSiPr ₃	151k	92	4:1	95	292

Схема 5



R¹ = Buⁿ (t), Prⁱ (v); R² = Prⁱ (c), cyclo-C₆H₁₁ (d), CH(OMe)₂ (o).

шению к альдегидной группе, а электрофилами служат α-разветвленные альдегиды. Однако описана²⁶³ альдольная реакция с формальдегидом (106e) в роли электрофила. Заместитель R¹ в нуклеофильной компоненте может состоять из атомов углерода и водорода или содержать гетероатом при атоме C(α), как, например, в производных глиоксилового спирта 106w,x.²⁹² Электрофилами наряду с ароматическими и алифатическими альдегидами могут быть производные глиоксилового спирта, в том числе соединения 106w,x,²⁹² и глиоксаля 106y,z, в котором одна из альдегидных групп защищена линейной или циклической дитиоацетальной группой.²⁹³

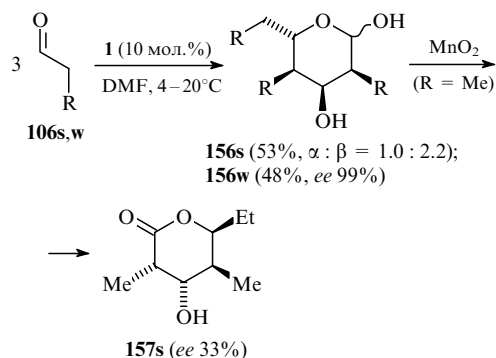
Описана²⁹⁴ катализируемая пролином кросс-альдольная реакция соединения 152, содержащего атом азота в α-положении по отношению к альдегидной группе и представляющего собой защищенную форму глицинового альдегида, с алифатическими альдегидами. Отметим, что при взаимодействии с α-разветвленными альдегидами 106c,d,o соединение 152 играет роль донора, а с α-неразветвленными альдегидами 106t,v — акцептора. Продуктами реакции являются соответствующие производные α-амино- (153c,d,o) и γ-аминоальдегидов 154t,v (схема 5).

Открытие асимметрической кросс-альдольной реакции между альдегидами стало важной вехой в развитии органо-катализа, поскольку ее продукты являются ценными «строительными блоками» в асимметрическом органическом синтезе. Полученные из глицинового альдегида 152 α-аминоальдегиды 153 могут быть использованы как исходные соединения для синтеза гидроксипроизводных α-аминокислот 155c,d,o, при этом соотношение диастереомеров 155 может варьироваться в диапазоне *dr* = (1 : 1)–(> 99 : 1).²⁹⁴

Альдоли 151h,i (см. табл. 4) и их производные, содержащие дитиоацетальную группу, используются для получения широкого круга природных соединений и их аналогов.²⁹⁵ Альдоли 151 могут быть восстановлены в хиральные 1,3-диолы²⁹⁶ или превращены с помощью реакции Виттига–Хорнера–Эммонса в хиральные δ-лактоны.²⁹⁷

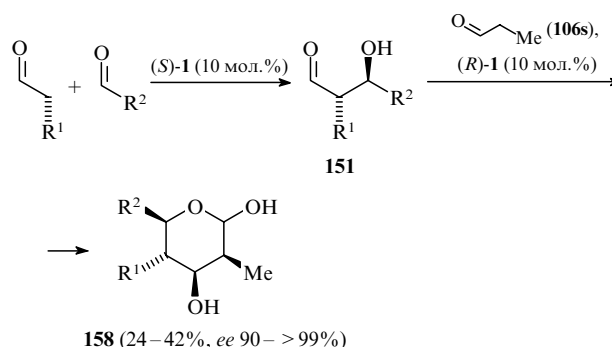
Однако основная синтетическая ценность кросс-альдольной реакции между альдегидами состоит в том, что она открывает прямой путь к стереоконтролируемому синтезу полиолов, в том числе представителей одного из важнейших классов природных соединений — углеводов.^{298, 299} Так, продуктом катализируемой (S)-пролином альдольной тримеризации пропаналя (106s) является поликетид 156s, представляющий собой смесь α- и β-эпимеров. Окислением поликетиды 156s получен δ-лактон 157s, энантиомерная чистота которого, однако, невысока.³⁰⁰ Тримеризация α-(бензилокси)ацетальдегида (106w) приводит к производному аллозы 156w с очень хорошей энантиоселективностью,³⁰¹ при

этом наблюдается нелинейная зависимость энантиомерного избытка соединения 156w от значения *ee* пролина. Данный факт, по мнению авторов работы³⁰¹, свидетельствует о том, что катализируемая аминокислотами реакция образования углеводов из карбонильных соединений могла сыграть важную роль в эволюции гомохиральности в живой природе.



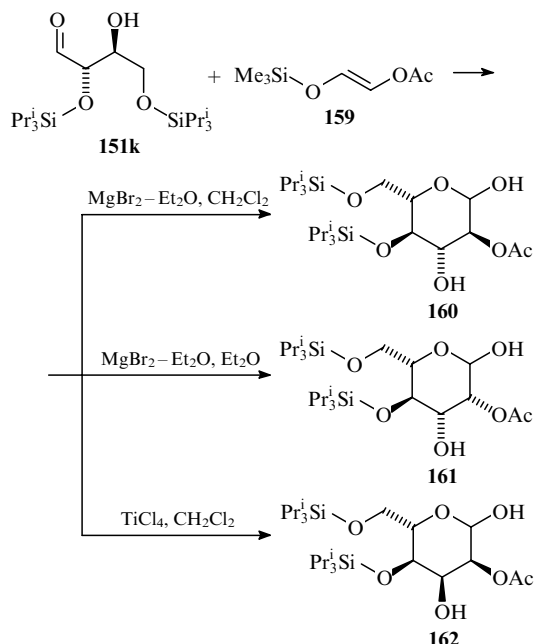
R = Me (s), OBn (w).

Пропаналь (106s) вступает в присутствии пролина в реакцию с продуктами 151 альдольной димеризации альдегидов с образованием поликетидных производных углеводов 158, содержащих различные заместители R¹ и R². Энантиомерная чистота продуктов 158 достигает 99% при проведении двух стадий процесса под действием различных энантиомеров пролина: например, альдольной реакции — при катализе (S)-пролином, а стадии присоединения альдегида 106s к альдолу 151 — (R)-пролином.^{302, 303} Реакция альдольной циклизации была использована также для кинетического разделения рацемических альдолей *rac*-151 и синтеза хиральных поликетидов 158, характеризующихся высокими диастереоселективностью (*dr* > 19 : 1) и энантиомерной чистотой.³⁰⁴

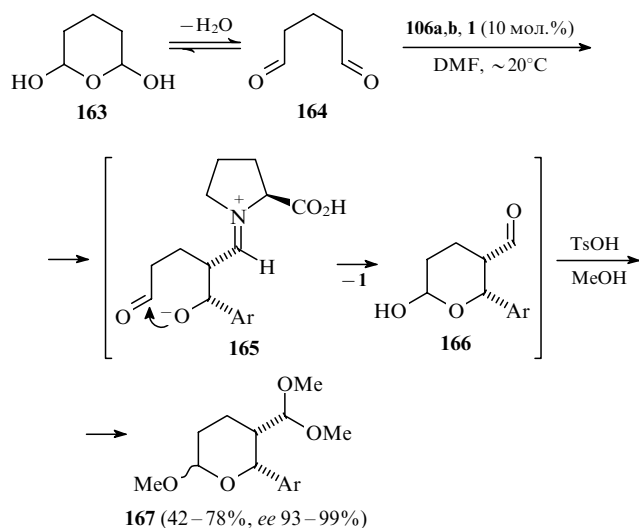


R¹ = Me, OBn; R² = Et, Prⁱ, Buⁱ, cyclo-C₆H₁₁, OBn.

С помощью тандемной последовательности реакций присоединения альдоля **151k** к α -ацетоксиеноляту **159** (по методу Мукаймы) и циклизации был получен ряд функционально-замещенных производных гексозы **160–162** ($dr = (10:1) - (>19:1)$).³⁰⁵ Отметим, что соединения **160–162** (выходы 79–97%, ee 95%) имеют различную конфигурацию стерео-генных центров в зависимости от используемой кислоты Льюиса и растворителя.



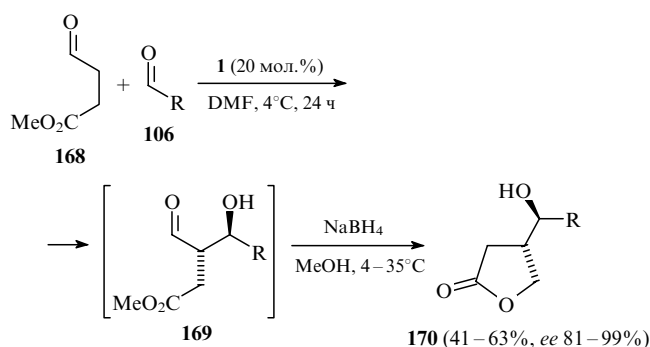
Широкие возможности синтеза хиральных производных пирана открывает вовлечение в альдольную реакцию функциональнозамещенных альдегидов. Так, продуктами катализируемой (*S*)-пролином реакции между водным раствором тетрагидро-2*H*-пиран-2,6-диола (**163**), в котором соединение **163** находится в равновесии с глутаровым альдегидом (**164**), и ароматическими альдегидами **106a,b** являются производные тетрагидропирана, содержащие три хиральных центра.³⁰⁶ Эта каскадная реакция протекает через стадии образования альдоля **165**, его циклизации в 2-гидрокситетрагидропиран-4-аль **166** и последующей ацетализации, приводящей к продукту **167**.



Ar = XC₆H₄ (X = H, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-CF₃, 4-CN, 4-OTf, 2-Cl, 4-Br).

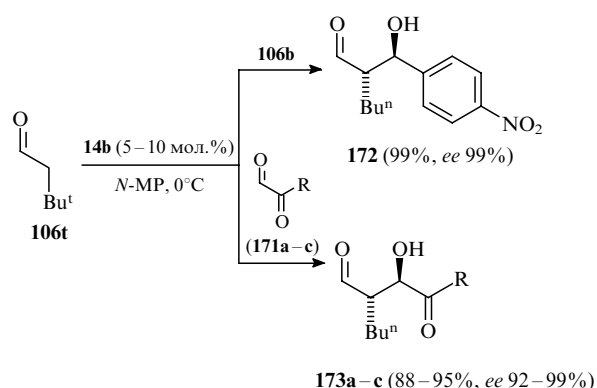
Альдольная реакция идет с высокой диастерео- (dr (*cis*:*trans*) = (4:1)–(7:1)) и энантиоселективностью (ee до 99%), однако соотношение α - и β -аномеров соединений **167** (α : β = (1.5:1.0)–(2:1)), определяемое стадией циклизации, близко к статистическому.

Катализируемая аминокислотой **1** кросс-альдольная реакция метилового эфира 4-оксомасляной кислоты (**168**) с альдегидами **106** и последующее восстановление образующегося *in situ* альдоля **169** под действием NaBH₄ приводят к 4-(гидроксиалкил)- γ -бутиролактонам **170** — ценным полупродуктам для получения природных соединений и фармакологически активных веществ фуранового ряда.³⁰⁷ Лактоны **170** были выделены с умеренными выходами, но имели высокие значения dr ((4.5:1.0)–(24:1)) и ee .



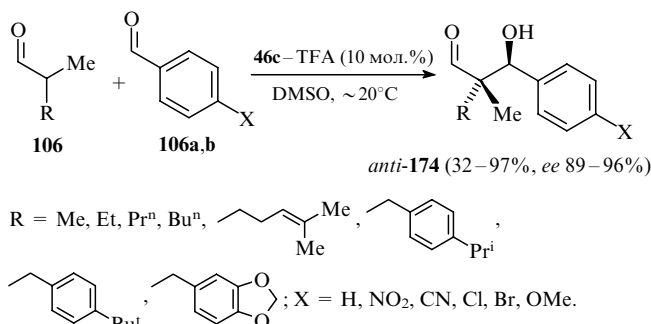
R = XC₆H₄ (X = H, 3-NO₂, 4-NO₂, 3-Br, 4-F, 4-OBz), 2-нафтил, Prⁱ, cyclo-C₆H₁₁.

Асимметрические альдольные реакции с участием альдегидов в качестве нуклеофилов протекают под действием не только пролина, но и других катализаторов. Так, бис(пролинамид) **14b**, содержащий фрагмент *n*-фенилендиамина, эффективно катализирует взаимодействие гексаналя **106t** с 4-нитробензальдегидом (**106b**) и α -кетоальдегидами **171a–c**. Превращения протекают в *N*-метилпирролидоне, *анти*-изомеры альдолей **172** и **173a–c** образуются с неплохой диастереоселективностью ($dr = 11.5:1.0$ и (3.5:1.0)–(4:1) соответственно) и высокой энантиоселективностью.¹⁰⁸

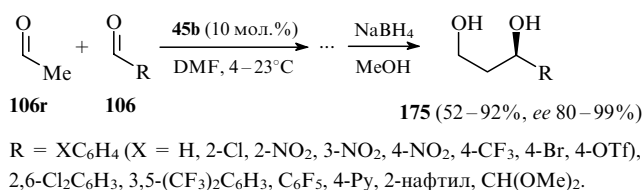


171, **173**: R = Ph (**a**), 2-нафтил (**b**), CH=CHPh (**c**).

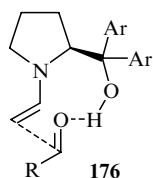
Под действием системы **46c**–TFA удалось осуществить альдольные реакции с участием α -разветвленных алифатических и жирноароматических альдегидов-доноров **106**, которые не идут в условиях пролинового катализа. В результате этих реакций образуются смеси диастереомерных альдолей **174** ($dr = (2:1) - (5:1)$), их преобладающие *анти*-диастереомеры характеризуются достаточно высокими значениями ee .³⁰⁸



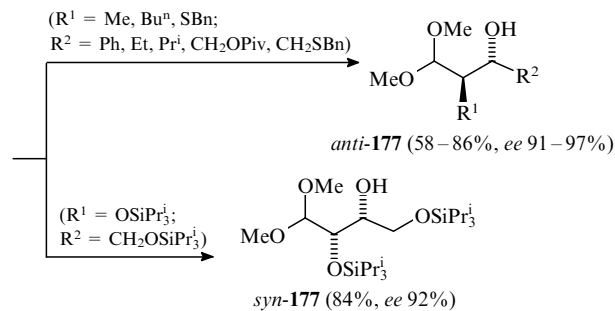
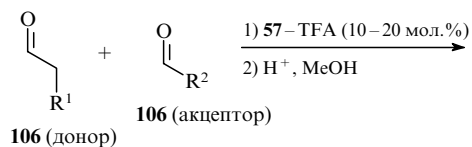
Недавно описаны^{169, 170} первые примеры энантиоселективных кросс-альдольных реакций с ацетальдегидом (**106r**) в роли нуклеофила. Из-за высокой реакционной способности ацетальдегида эти превращения обычно не удается остановить на стадии образования альдоля (см. схему 4), однако применение в качестве катализатора диарилпропинола **45b** позволило значительно повысить селективность процесса. Восстановлением образующихся *in situ* альдолей были получены диолы **175** с хорошими выходами и исключительно высокой энантиоселективностью.



Таким способом синтезировано, в частности, соединение **175** (R = Ph) — ключевой полупродукт для получения флуоксетина, применяемого в качестве селективного ингибитора серотониновых рецепторов.³⁰⁹ Высокие активность и энантиоселективность катализатора **45b** в разработанной реакции авторы работы¹⁶⁹ объясняют образованием водородной связи между OH-группой катализатора и атомом кислорода альдегида-акцептора в переходном состоянии реакции **176**.

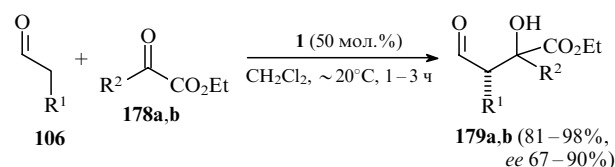


Соединения, не содержащие пирролидинового цикла, также могут служить эффективными органокатализаторами асимметрических альдольных реакций между двумя альдегидами. Мак-Миллан²¹⁰ предложил использовать в качестве катализатора в реакциях такого типа систему **57**–TFA. Образующиеся альдоли были выделены в виде диметил-ацеталей *anti*-**177** (*dr* = (4:1)–(11:1)), при этом энантиомерный избыток достигал 97%. Отметим реакции с участием α-силилоксиальдегидов, основными продуктами которых, в отличие от остальных изученных превращений, являются β-силилокси спирты *syn*-**177** (*dr* = 4:1) с *syn*-расположением гидрокси- и силилоксигрупп.



Альдольные реакции между альдегидами и кетонами, в которых альдегид играет роль донора, а кетон — акцептора, исследованы в значительно меньшей степени. В такие реакции могут вступать только высокоэлектрофильные, не способные к енолизации кетоны. В 2002 г. Йоргенсен с сотр.³¹⁰ описал первые и, пожалуй, единственные примеры превращений данного типа, которые включают взаимодействие альдегидов **106**, не имеющих разветвления в α-положении по отношению к альдегидной группе, с α-кетомалонатом (**178a**) или этилтрифторпируватом (**178b**) в присутствии (*S*)-пролина. В изученных условиях реакции завершались в течение 1–3 ч, приводя к соответствующим альдолям **179** с высокими выходами. Продукты **179**, полученные из указанных на схеме 6 альдегидов **106**, имели высокие значения *ee*, однако при вовлечении в реакцию ацетальдегида **106r** (R¹ = H) или 2-оксоэтилбензола (**106**, R¹ = Ph) образовывались рацемические альдоли. В реакции с участием этилтрифторпирувата (**178b**) была выделена смесь диастереомерных альдолей в соотношении 3:2.

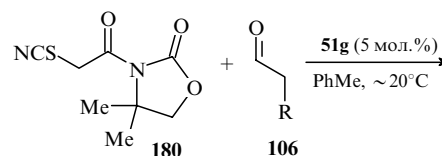
Схема 6

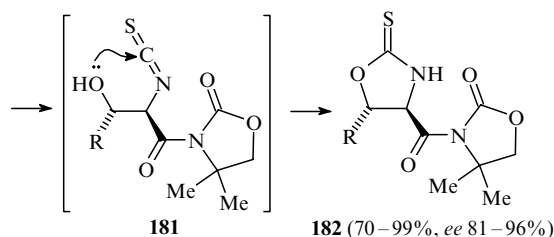


R¹ = Me, Et, Prⁱ, n-C₆H₁₃, CH₂CH=CH₂; R² = CO₂Et (a), CF₃ (b).

в. Реакции с участием производных карбоновых кислот в качестве нуклеофилов

В редких случаях роль нуклеофилов в энантиоселективных альдольных реакциях могут играть производные карбоновых кислот, карбонильная группа в которых активирована сильными электроноакцепторными заместителями. Так, недавно обнаружено, что имиды **180**, содержащие в α-положении изотиоцианатную группу, вступают в асимметрическую альдольную реакцию с ароматическими, гетероароматическими и алифатическими альдегидами **106** в присутствии производного тиомочевина **51g**. Образующиеся альдоли **181** циклизуются в условиях реакции в хиральные производные оксазолидин-2-тиона **182** с хорошей диастереоселективностью (*dr* = (88:12)–(98:2)).²⁰³ Это один из наиболее эффективных стерео- и энантиоселективных методов синтеза защищенных хиральных β-гидрокси-α-аминокислот, входящих в состав многих природных соединений.





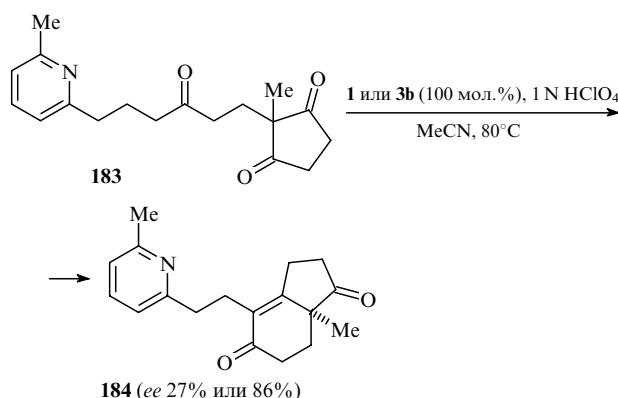
R = XC₆H₄ (X = H, 4-NO₂, 4-Br, 3-Br, 2-F, 4-F, 2-Cl, 2-Me, 4-Me, 4-OMe), C₆F₅, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-тиенил, CH=CHPh, CH₂CH₂Ph, Buⁿ.

VI. Влияние структуры катализатора на протекание альдольных реакций

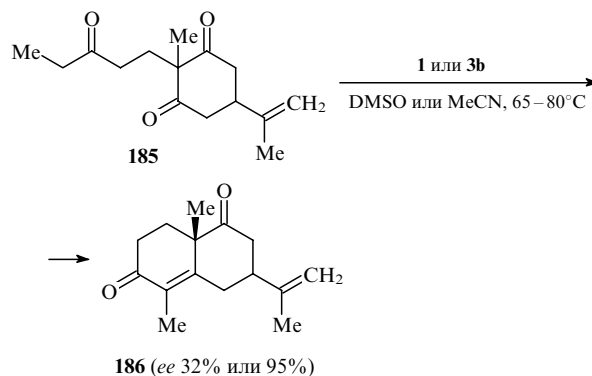
Как видно из приведенных в разделе V примеров, на протекание органокалитических альдольных реакций существенно влияет электронное и пространственное строение катализатора. В настоящей главе более систематически рассмотрены различные аспекты влияния органокализаторов на регио-, диастерео- и энантиоселективность внутримолекулярных и межмолекулярных альдольных реакций, выявлены катализаторы, которым следует отдать предпочтение при проведении асимметрических альдольных реакций того или иного типа.

1. Внутримолекулярные альдольные реакции

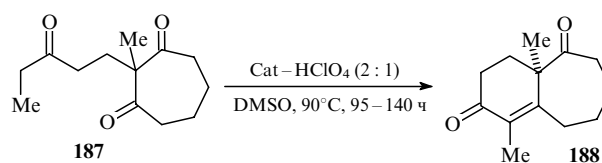
Еще в 1976 г. было обнаружено, что внутримолекулярное аннелирование по Робинсону кетонов, содержащих отличающиеся от метильной группы заместители у атома углерода экзоциклической карбонильной группы, протекают с большими скоростью и энантиоселективностью под действием α-аминокислот с первичной аминогруппой, чем под действием пролина. Так, катализируемые (*S*)-пролином (**1**) и (*S*)-фенилаланином (**3b**) альдольные циклизации производного циклопентан-1,3-диона **183** приводят к образованию продукта **184** с выходом 67 и 82% и энантиомерным избытком 27 и 86% для **1** и **3b** соответственно.⁵⁸ Отметим, что при катализе аминокислотой **3b** реакция протекает значительно быстрее, чем в присутствии (*S*)-пролина (240 и 40 ч соответственно).



Под действием (*S*)-фенилаланина исключительно селективно (*ee* 95%) протекает и альдольная циклизация производного циклогексан-1,3-диона **185** в бициклический дикетон **186**.⁵⁹ В аналогичной реакции диона **185** с (*S*)-пролином значение *ee* продукта **186** составляет лишь 32%.

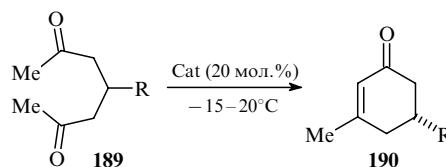


Исследователи из Японии и США недавно обнаружили, что реакции альдольной циклизации циклогептантриона **187**, катализируемые некоторыми α-аминокислотами, содержащими первичные аминогруппы, в присутствии HClO₄ приводят к бициклическому дикетону **188** с аномальной *R*-конфигурацией.⁶¹ Необычную по сравнению с реакциями соответствующих циклогексан- и циклопентантрионов конфигурацию продукта **188** авторы работы⁶¹ объясняют особенностями конформационного состояния циклогептанового кольца, которое имеет в переходном состоянии *Z-транс-анти*-, а не *Z-цис-анти*-конфигурацию, свойственную производным циклогексана и цикlopentана. И в этом случае (*S*)-пролин оказался неэффективным катализатором.



Cat	Выход 188 , %	<i>ee</i> , %
3b	68	48
3c	44	41
3d	99	53
1	7	6

Различие в каталитических свойствах первичных и вторичных аминов наглядно проявляется в реакции альдольной циклодегидратации 4-замещенных гептан-2,6-дионов **189** в хиральные циклогексеноны **190** — компоненты³¹¹ и полупродукты для получения природных соединений,³¹² а также «строительные блоки» для синтеза биологически активных веществ.³¹³ Если в присутствии аминокислоты **1** выходы и значения *ee* продуктов **190** весьма посредственны,^{314, 315} то при катализе реакцией системой **53b**–AcOH они возрастают до 98% и 94% соответственно.²⁰⁶

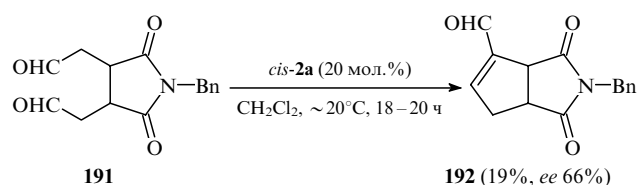


R = Alk, Ar, Het.

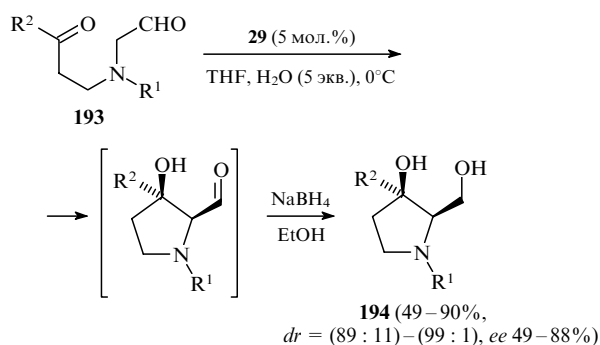
Cat	Выход 190 , %	<i>ee</i> , %
1	< 30	< 47
53b –AcOH (1:3)	80–98	86–94

Более сильное каталитическое действие соединения **53b**, содержащего первичную аминогруппу, по сравнению с пролином авторы работы²⁰⁶ объясняют уменьшением стерических препятствий при образовании енаминных интермедиатов и большей эффективностью водородного связывания с участием второго атома водорода аминогруппы в переходном состоянии реакции.

Использование в качестве органокализатора *цис*-4-гидрокси-(*S*)-пролина (*cis*-**2a**) позволило синтезировать из *мезо*-1,6-диальдегида **191** энантиомерно обогащенный бициклический продукт **192**, который под действием (*S*)-пролина образуется лишь в виде рацемата (выход 73%, *ee* 0%). Однако выход соединения **192** в предложенных условиях был невысоким.³¹⁶



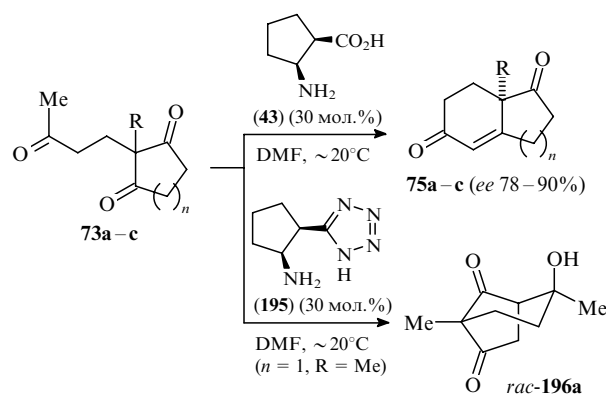
Замена пролина **1** на *цис*-3-гидрокси-(*S*)-пролин (**29**) позволила значительно повысить диастерео- и энантиоселективность внутримолекулярной органокалитической циклизации кетоальдегидов **193**, являющейся ключевой стадией синтеза хиральных *син*-диолов **194** пирролидинового ряда. Так, если в присутствии пролина соотношение диастереомеров *syn*-**194**:*anti*-**194** ($R^1 = \text{Ts}$, $R^2 = \text{Me}$) составляло 78:22, а энантиомерный избыток преобладающего *син*-диастереомера не превышал 49%, то в аналогичной реакции с участием катализатора **29** в тех же условиях (ТГФ, 0°C) удалось достичь следующих показателей: *syn*-**194**:*anti*-**194** = 95:5 и *ee* 62% (см.¹⁴⁶). Добиться более высоких значений *ee* (73–88%) и расширить область применения реакции позволило ее проведение в присутствии 5 экв. воды.



$R^1 = \text{Ts, Cbz, SO}_2\text{Bn}$; $R^2 = \text{Me, Et, iso-C}_5\text{H}_{11}$.

Более подробно влияние воды на асимметрическую альдольную реакцию будет рассмотрено в нашем следующем обзоре.

Природа катализатора влияет не только на выход и степень энантиомерного обогащения продуктов, но в некоторых случаях и на регионаправленность реакций. Так, если продуктами катализируемой β -аминокислотой **43** циклизации трикетонов **73a–c**, как и в условиях пролинового катализа, являются аналоги кетона Виланда–Мишера (**75a–c**), то в присутствии амина **195** — аналога соединения **43**, содержащего вместо карбоксильной группы тетразольный цикл, — реакция идет по иному пути: из соединения **73a** образуется изомерный рацемический дикетон **196a**, в котором реализуется другой способ сочленения алициклических фрагментов.¹⁶⁶



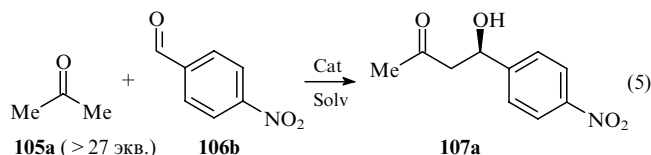
$n = 1$: $R = \text{Me}$ (**a**), Et (**b**); $n = 2$, $R = \text{Me}$ (**c**).

2. Межмолекулярные альдольные реакции

С 2000 г. по настоящее время опубликовано около 300 работ, в которых описаны межмолекулярные альдольные реакции альдегидов и кетонов под действием органокализаторов. Имеющиеся данные позволяют сравнить каталитическую активность органокализаторов различных типов и их влияние на энантио-, диастерео- и региоселективность альдольных реакций.

а. Влияние катализатора на скорость и энантиоселективность альдольной реакции

Зависимость активности и энантиоселективности органокализаторов от их строения можно проследить на примере реакции ацетона (**105a**) с 4-нитробензальдегидом (**106b**), проводимой в избытке ацетона или в диполярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФА) и приводящей к образованию альдоля **107a** (табл. 5).



Как видно из табл. 5, α -аминокислоты с первичными аминогруппами, в частности фенилаланин (**3b**), валин (**3c**) и гистидин (**3f**), являющиеся достаточно эффективными катализаторами внутримолекулярных альдольных реакций, практически не катализируют взаимодействия соединений **105a** и **106b** (см. табл. 5, опыт 1). В то же время реакция между последними протекает под действием (*S*)-пролина и α -аминокислоты **55a**, которые содержат инкорпорированную в гетероцикл вторичную аминогруппу (опыты 2, 3).^{25, 71} Изоэлектронные пролину **1** хиральные производные 1,3-тиазолидина **56a,b** имеют сопоставимые с аминокислотой **1** активность и энантиоселективность в реакции между соединениями **105a** и **106b**, однако их получение в оптически чистой форме сопряжено с определенными трудностями (см. табл. 5, опыты 4, 5).

Введение заместителей различной химической природы в пирролидиновый цикл оказывает неоднозначное влияние, но в некоторых случаях позволяет заметно повысить активность и/или селективность катализатора. Весьма высокий выход альдоля **107a** отмечался в присутствии (2*S*,5*S*)-пирролидин-2,5-дикарбоновой кислоты (**30**), однако энантиоселективность в данном случае была ниже, чем в реакции, катализируемой (*S*)-пролином (см. табл. 5, опыт 6).¹⁴⁷ В этом случае для поддержания оптимального значения pH

Таблица 5. Асимметрическая альдольная реакция (5) в присутствии различных органокализаторов.

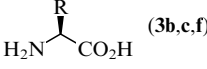
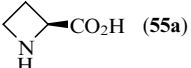
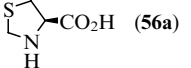
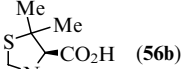
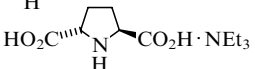
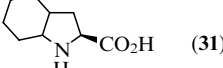
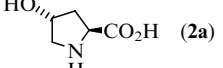
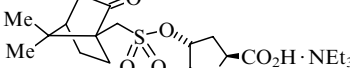
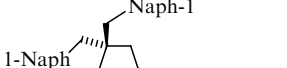
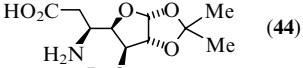
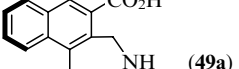
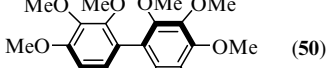
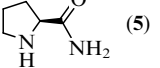
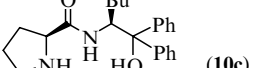
Опыт	Cat	C_{Cat} , мол. %	Solv	T , °C	Время, ч	Альдоль 107a		Ссылки
						выход, %	ee, %	
1	 (3b,c,f)	30	DMSO	25	24	< 10	См. ^a	25, 71
2	(S)-Пролин (1)	30	DMSO	25	24	68	76	25, 71, 317
3	 (55a)	30	DMSO	25	24	55	40	25, 71
4	 (56a)	30	DMSO	25	24	67	73	25, 71
5	 (56b)	30	DMSO	25	24	66	86	71
6	 (30 · NEt ₃)	30	105a	25	30	91	65	147
7	 (31)	10	105a	25	68	45	81	148
8	 (2a)	30	DMSO	25	24	85	78	25, 71
9	 (23i · NEt ₃)	10	DMF	25	18	71	90	135
10	 (32)	10	DMF	−10	48	87	95	149
11	 (44)	20	105a	23	15	60	86	167
12	 (49a)	5	DMF	25	24	82	95	195, 196
13	 (50)	0.5	105a	25	48	90	96	198
14	 (5)	20	DMSO	25	24	< 10	См. ^a	71
15	 (10c)	10	105a	25	3	68	92	81

Таблица 5 (продолжение).

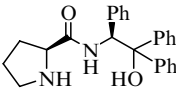
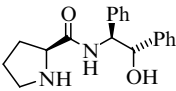
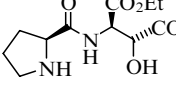
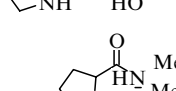
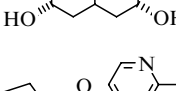
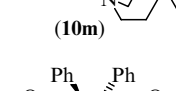
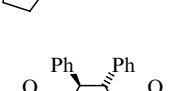
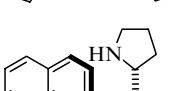
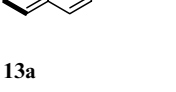
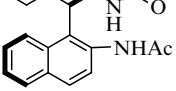
Опыт	Cat	C_{Cat} , мол. %	Solv	T , °C	Время, ч	Альдоль 107a		Ссылки
						выход, %	ee, %	
16	10c	10	105a	0	14	72	98	81
17	 (10d)	5	105a	25	6	71	84	81
18	10d	5	105a	−40	22	77	99	81
19	 (10e)	20	105a	25	12	89	69	82
20	10e	20	105a	−25	24	66	93	82
21	 (10f)	2	105a	−25	24	62	99	83
22	 (10g)	10	105a	−15	24	40	64	84
23	 (10j)	10	105a	0	48	99	64	89
24	 (10m) + AcOH	10 + 20	105a	−30	23	85	90	92
25	 (12b)	10	105a	−35	5	35	98	99
26	 (12c)	10	105a	−35	5	75	98	99
27	 (13a)	10	105a	25	12	90	85	105
28	13a	10	105a	−27	88	92	90	105
29	 (13b)	10	105a	25	12	65	85	105

Таблица 5 (продолжение).

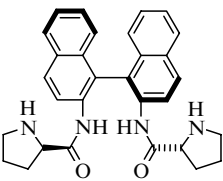
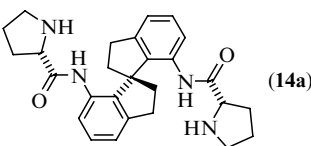
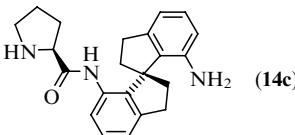
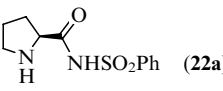
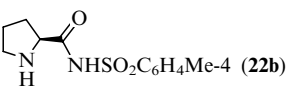
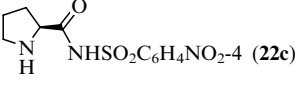
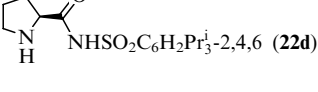
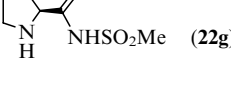
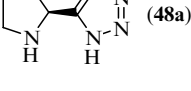
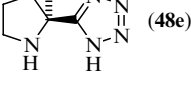
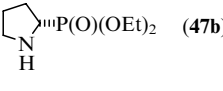
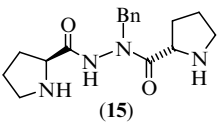
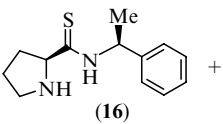
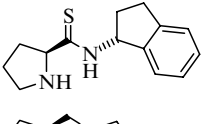
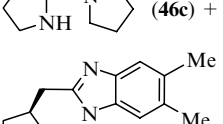
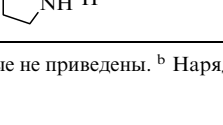
Опыт	Cat	C_{Cat} , мол. %	Solv	T , °C	Время, ч	Альдоль 107a		Ссылки
						выход, %	ee, %	
30	 (13c)	10	105a	25	12	98	44	105
31	13c	10	105a	–27	88	74	67	107
32	 (14a)	1	105a	–25	4.5	75	52	107
33	 (14c)	1	105a	–25	4.5	80	51	107
34	Pro-Ser (17c)	30	DMSO	25	18	87	77	114
35	Pro-Ala (17f)	30	DMSO	25	18	90	70	114
36	Pro-Val (17g)	30	DMSO	25	18	89	70	114
37	H-L-Pro-D-Ala-D-Asp-NH ₂ ((<i>R</i>)- 18)	10	105a	25	4	73	70	118
38	(<i>R</i>)- 18	10	105a	–20	24	53	81	118
39	H-L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH ₂ ((<i>S</i>)- 19)	1	105a	25	4	99	80	118, 318
40	(<i>S</i>)- 19	1	105a	–20	24	98	90	118, 318
41	H-Leu-His-OH (39d)	30	DMSO	25	240	87	71	162
42	 (22a)	20	105a	20	24	100	92	121
43	 (22b)	30	105a	20	24	98	93	124
44	 (22c)	30	105a	20	24	98	90	124
45	 (22d)	30	105a	20	24	98	71	124
46	 (22g)	10	DMF	20	24	63	89	120
47	 (48a)	20	DMSO	25	4	93	76	188
48	 (48e)	20	DMSO	25	68	60	88	194
49	 (47b)	5	DMSO	25	24	69	82	185

Таблица 5 (окончание).

Опыт	Cat	C_{Cat} , мол. %	Solv	T , °C	Время, ч	Альдоль 107a		Ссылки
						выход, %	ee, %	
50	 + TFA	20	105a	20	3	54	92	109
51	 + TFA	20	105a	4	68	81	94	110, 111
52	 (197)	5	105a	0	48	80	80	319
53	 (46c) + TfOH	3	105a	30	2	60 ^b	88	320
54	 (48b) + TFA	2	105a	–5	24	87	82	190

^a Данные не приведены. ^b Наряду с альдолом **107a** образуется 4-нитробензилиденацетон.

среды взаимодействие лучше проводить в присутствии органического основания NEt_3 (30 мол. %). Структурно близкая кислота **30** (*S*)-пергидроиндолевая кислота (**31**) катализирует альдольную реакцию с достаточно высокой энантиоселективностью, но уступает соединению **30** по каталитической активности (см. табл. 5, опыт 7).¹⁴⁸

4-Гидрокси-(*S*)-пролин (**2a**)^{25, 71} и некоторые его производные по гидроксильной группе, например сульфат **23i**, содержащий хиральный фрагмент камфоры,¹³⁵ проявляют более высокую активность и энантиоселективность в асимметрической альдольной реакции между соединениями **105a** и **106b**, чем (*S*)-пролин (см. табл. 5, опыты 8, 9). В определенных условиях, в частности в водной среде, некоторые эфиры 4-гидрокси-*транс*-(*S*)-пролина (**2a**) также демонстрируют исключительно высокую диастereo- и энантиоселективность в альдольной реакции.^{136, 139}

В ряду замещенных в гетероциклическом ядре производных пролина, пожалуй, наилучшими каталитическими свойствами в данной модельной реакции обладает соединение **32**, содержащее два объемистых 1-нафтилметильных заместителя в положении 4 пирролидинового цикла. В присутствии 10 мол. % этого катализатора реакция протекает при -10°C , приводя к образованию альдоля **107a** с энантиомерной чистотой ee 95% (см. табл. 5, опыт 10).¹⁴⁹

Из эффективных органокатализаторов в ряду аминокислот, не являющихся производными (*S*)-пролина, следует отметить гликозил- β -аминокислоту **44** (см. табл. 5, опыт 11),¹⁶⁷ а также аксиально-хиральные γ -аминокислоты **49a** и **50**, содержащие бинафтильный^{195, 196} и бифенильный¹⁹⁸ структурные фрагменты соответственно (см. табл. 5, опыты 12, 13). При этом для эффективного протекания взаимодействия в присутствии аминокислоты **50** требовалось лишь 0.5 мол. % катализатора, хотя необходимый избыток донора превышал 130 экв.

В качестве органокатализаторов асимметрической альдольной реакции широкое применение нашли амиды α -аминокислот, прежде всего (*S*)-пролина. За некоторыми исключениями, амиды обладают более высокой активностью, чем

соответствующие α -аминокислоты, что, вероятно, объясняется отсутствием возможности дезактивации льюисовского центра, расположенного на атоме азота аминогруппы, в результате образования водородной связи с протоном карбоксильной группы. Под действием этих органокатализаторов альдольные реакции часто удается проводить при пониженных температурах в присутствии меньшего количества катализатора, чем то, которое требуется в случае аминокислотного катализа данных превращений.

Хотя незамещенный пролинамид **5** практически не катализирует взаимодействие кетона **105a** и альдегида **106b** (см. табл. 5, опыт 14),⁷¹ а простейшие анилиды пролина не проявляют высокой энантиоселективности в данной реакции, многие соединения этого ряда, содержащие хиральные фрагменты в амидной части молекулы, позволяют синтезировать энантиомерные альдоли с сопоставимыми или большими значениями ee, чем (*S*)-пролин. Высокая энантиоселективность указанных катализаторов, по-видимому, объясняется тем, что хиральные фрагменты детерминируют пространственную архитектуру переходного состояния реакции, которая фиксируется за счет образования водородной связи между протоном амидной группы и атомом кислорода карбонильной группы акцептора.

Как правило, высокая энантиоселективность достигается в альдольных реакциях, катализируемых разработанными индийскими и китайскими исследователями^{81–83} амидами (*S*)-пролина **10c–f**, которые содержат фрагменты хиральных β -аминоспиртов с объемистыми заместителями (см. табл. 5, опыты 15–21). Значения ee максимальны (до 99%) в реакциях, проводимых при пониженных температурах (-40 – 0°C), причем в некоторых случаях они достигаются в присутствии всего 2–5 мол. % катализатора. Энантиоселективность реакции, катализируемой амидом пролина **10g**, полученным на основе цистеина, несколько ниже (см. табл. 5, опыт 22).⁸⁴ О влиянии строения амидной группы на стереохимический результат процесса свидетельствует тот факт, что пролинамид **10j** (см.⁸⁹), несмотря на присутствие в молекуле объемистого хирального стероидного фрагмента,

дает альдолъ **107b** с весьма умеренной энантиоселективностью (опыт 23).

Активность и селективность амидов пролина **10m**, **12**–**14**, полученных из хиральных диаминов, также зависят от строения заместителей, связанных с атомами азота амидной группы. Так, амид **10m**, одна из аминогрупп которого включена в состав алкалоидного фрагмента, продемонстрировал высокую энантиоселективность в данной модельной реакции (см. табл. 5, опыт 24).⁹² Для остальных катализаторов этого типа не наблюдается прямой корреляции между указанными характеристиками и числом входящих в их состав пирролидиновых групп. Так, в ряду производных (1*S*,2*S*)-дифенил-1,2-диаминоэтана амид **12c**, в молекуле которого имеются два пролиновых фрагмента, обеспечивает более высокую конверсию исходных соединений, чем катализатор **12b**, содержащий один фрагмент аминокислоты, при сохранении энантиоселективности процесса (см. табл. 5, опыты 25, 26).⁹⁹ Вместе с тем монопролинамиды **13a,b** на основе аксиально-хирального 2,2'-диаминобинафтила (см. табл. 5, опыты 27–29) превосходили по селективности биспролиновый аналог **13c** (опыты 30, 31).¹⁰⁵ Альдолные реакции под действием спиросочлененных бис- (**14a**) и монопролинамидов (**14c**) имели близкие значения выходов и *ee* продукта **107a** (см. табл. 5, опыты 32, 33).¹⁰⁷

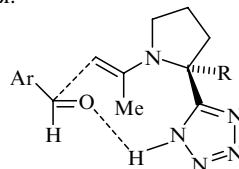
Весьма перспективным классом органокатализаторов асимметрической альдольной реакции оказались двух- и трехзвенные пептиды, в особенности содержащие фрагмент пролина. Достоинствами катализаторов этого типа являются их относительная доступность и возможность варьирования в широких пределах структуры составляющих их аминокислотных фрагментов. В 2003 г. Лист с сотр.¹¹⁴ обнаружили, что пролинсодержащие дипептиды, в частности Pro-Ser (**17c**), Pro-Ala (**17f**) и Pro-Val (**17g**), катализируют реакцию между соединениями **105a** и **106b** в ДМСО, приводящую к альдолу **107a** с высоким выходом и умеренной энантиоселективностью (до *ee* 77%) (см. табл. 5, опыты 34–36).

С помощью комбинаторного метода «соиммобилизации» Уэннемерс³²¹ идентифицировал в выборке из 3375 трипептидов два наиболее активных и селективных катализатора (**18** и **19**) асимметрической альдольной реакции.^{118,318} При этом трипептид **19**, в котором присутствуют два пролиновых звена, существенно превосходит по активности трипептид **18**, содержащий один фрагмент этой аминокислоты (см. табл. 5, опыты 37–40). Интересно, что в катализируемых соединениями **18** и **19** реакциях образуются оптические антиподы альдоля **107a**. По-видимому, это является следствием различной конформации пептидных звеньев в указанных катализаторах. В некоторых случаях альдольная реакция между соединениями **105a** и **106b** может протекать, хотя и с меньшей скоростью, под действием ди- и трипептидов, не имеющих пролиновых групп, в том числе в присутствии катализатора **39d**, построенного из лейцина и гистидина (см. табл. 5, опыт 41).¹⁶² Небольшую каталитическую активность не содержащих пролина ди- и трипептидов можно существенно повысить, если проводить альдольную реакцию в присутствии воды.

Неплохие каталитические свойства в асимметрической альдольной реакции неожиданно проявили не имеющие сложной пространственной архитектуры смешанные имидады пролина и арил(алкил)сульфокислот **22a–d**. В присутствии этих катализаторов (30 мол.%) ацетон **105a** и альдегид **106b** образуют альдолъ **107a** с хорошими выходами и энантиоселективностью (см. табл. 5, опыты 42–45).^{120–124} Высокие значения *ee* продуктов авторы работы¹²⁰ объясняют эффективным экранированием одной из энантиотопных сторон альдегида **106b** ароматическим циклом, связанным с сульф-

имидной группой. Это предположение, однако, не позволяет объяснить довольно высокую активность и селективность сульфимида **22g**, содержащего метильную группу при атоме серы, даже при меньшей загрузке катализатора (см. табл. 5, опыт 46).¹²⁰

Достаточно эффективными органокатализаторами рассматриваемой реакции являются также некоторые другие хиральные соединения, содержащие пирролидиновый цикл. Так, неплохую энантиоселективность в модельной реакции, сопоставимую или превышающую энантиоселективность (*S*)-пролина, продемонстрировали (*S*)-5-(пирролидин-2-ил)-1*H*-тетразол (**48a**) (см. табл. 5, опыт 47)¹⁸⁸ и (*S*)-5-(2-метилпирролидин-2-ил)-1*H*-тетразол (**48e**) (опыт 48).¹⁹⁴ При этом выход альдоля **107a** в присутствии соединения **48a** был выше, чем при катализе аминокислотой **1** (опыт 2). Высокие активность и селективность катализаторов **48a,e**, вероятно, объясняются образованием более прочной межмолекулярной водородной связи между подвижным протоном тетразольного цикла (в ДМСО значения pK_a тетразола и AcOH составляют 8.2 и 12.3 соответственно)³²² и атомом кислорода карбонильной группы в соединении **106b**, а также лучшей сольватацией приведенного ниже переходного состояния.^{41,323}



R = H, Me.

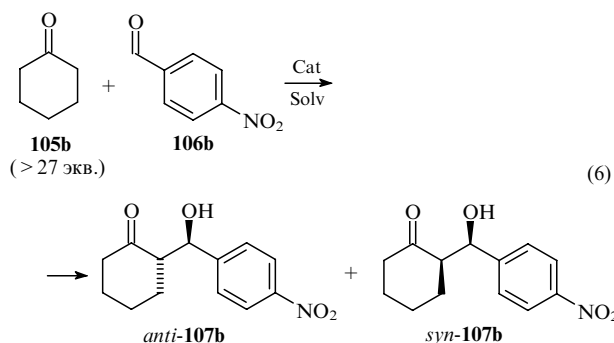
Наличие подвижного протона в заместителе, связанном с пирролидиновым циклом, не является, однако, обязательным условием достижения высоких значений хиральной индукции. Например, активным и селективным катализатором модельной реакции (5) оказался диэтиловый эфир 2-(*S*)-(O,O-диэтилфосфорил)пирролидина (**47b**).¹⁸⁵ В присутствии 5 мол.% этого катализатора альдолъ **107a** был получен с выходом 69% и *ee* 82% (см. табл. 5, опыт 49).

Ряд хиральных производных пирролидина, в состав которых входят основные заместители, эффективно катализируют асимметрическую альдольную реакцию между альдегидами и кетонами в присутствии сильных (обычно фторсодержащих) органических кислот. К ним относятся, в частности, 1,2-бис[(*S*)-пролил]гидразин (**15**) (см. табл. 5, опыт 50),¹⁰⁹ (*S*)-пролилтиоамиды **16** (опыт 51)^{110,111} и **197** (опыт 52),³¹⁹ (*S*)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин (**46c**) (опыт 53)³²⁰ и 2-[(*S*)-пирролидин-2-ил]бензимидазол (**48b**) (опыт 54).¹⁹⁰ При этом для достижения высоких выходов и значений *ee* альдоля **107a** достаточно вводить в реакцию всего 2–3 мол.% катализатора **46c** или **48b**.

б. Влияние органокатализатора на диастереоселективность альдольной реакции

В асимметрических альдольных реакциях с участием электрофилов, содержащих заместители у атома (атомов) углерода в α -положении по отношению к карбонильной группе, могут образовываться *анти*- и *син*-диастереомерные альдоли, причем основными продуктами, как правило, являются *анти*-диастереомеры. Диастереомерный состав альдолей **107b** зависит от строения реагентов, катализатора и условий проведения реакции. Рассмотрим влияние строения некоторых типов органокатализаторов на диастереоселективность асимметрической альдольной реакции на примере взаимодействия циклогексанола (**105b**) и 4-нитробензальдегида

(**106b**), проводимого в избытке кетона или органических растворителях в одинаковых или сопоставимых условиях (табл. 6).



Из табл. 6 видно, что такие катализаторы, как (*S*)-пролин (**1**) (опыт 1),⁷¹ (2*S*,5*S*)-пирролидин-2,5-дикарбоновая кислота (**30**) (опыт 2),¹⁴⁷ и диэтиловый эфир 2-(*S*)-(O,O-диэтилфосфорил)пирролидина (**47b**) (опыт 3)¹⁸⁵ проявляют невысокую диастереоселективность в рассматриваемой реакции: $dr(anti:syn) \leq 2:1$. Каталитические свойства сульфонамидов (*S*)-пролина зависят от строения заместителя у атома серы. В присутствии фенил- (**22a**) или метилсульфамида (**22g**) процесс протекает с низкой диастереоселективностью (опыты 4, 5).¹²¹ Однако в реакции, катализируемой арилсульфамидом **22e**, который содержит алкильный заместитель с длинной цепью в *para*-положении ароматического ядра, соотношение *транс*- и *цис*-диастереомеров в аналогичных условиях достигает 15:1 (опыт 6) при высокой энантиоселективности.¹²⁵ Наблюдаемый эффект авторы работы¹²⁵ объясняют значительно лучшей растворимостью катализатора **22e** (300 мг·мл⁻¹) в реакционной среде (CH₂Cl₂) по сравнению с катализаторами **22a,g** (< 5 мг·мл⁻¹).

Таблица 6. Асимметрическая альдольная реакция (6) в присутствии различных органокализаторов.

Опыт	Cat	C _{Cat} , мол. %	Solv	T, °C	Время, ч	Альдоль 107b			Ссылки
						выход, %	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>), % / <i>ee</i> (<i>syn</i>), %	
1	(<i>S</i>)-Пролин (1)	20	DMSO	25	24	65	1.7:1	89/67	71
2	 (30 ·NEt ₃)	30	DMSO	25	См. ^a	55	1:1.5	87/88	147
3	 (47b)	5	DMSO	25	96	73	2:1	96/96	185
4	 (22a)	20	CH ₂ Cl ₂	20	24	88	1.5:1	90/63	121
5	 (22g)	20	CH ₂ Cl ₂	20	24	80	1.8:1	78/74	121
6	 (22e)	20	CH ₂ Cl ₂	20	36	51	15:1	97/см. ^a	125
7	 (3g) + TsOH	10	DMSO	25	24	74	3:1	94/см. ^a	65
8	 (46c) + TfOH	5	105b	30	29	97	2.8:1	96/61	320
9	 (10o) + AcOH	10 + 20	DMSO	-20	36	75	6:1	75/см. ^a	94

Таблица 6 (продолжение).

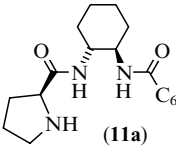
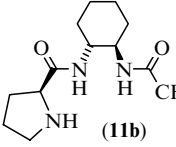
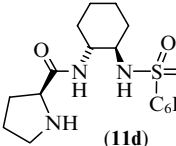
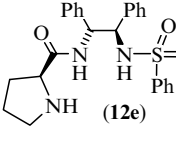
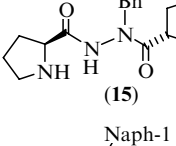
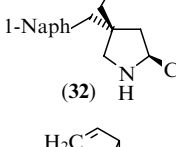
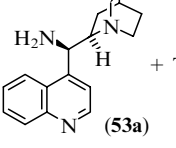
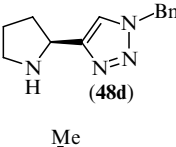
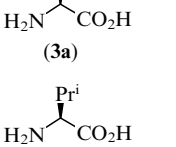
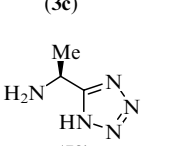
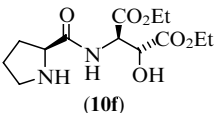
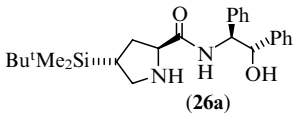
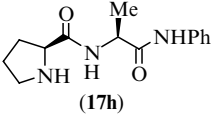
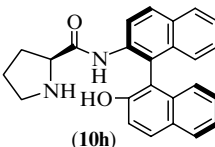
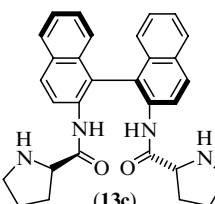
Опыт	Cat	C_{Cat} , мол. %	Solv	T , °C	Время, ч	Альдоль 107b			Ссылки
						выход, %	dr (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	ee (<i>anti</i>), % / ee (<i>syn</i>), %	
10	 (11a) + AcOH	20	CHCl ₃	25	5	81	3:1	86 / см. ^a	95, 96
11	11a + AcOH	20	CHCl ₃	−25	24	89	24:1	92 / см. ^a	95, 96
12	11a + AcOH	20	CHCl ₃	−40	72	81	49:1	97 / см. ^a	95, 96
13	 (11b) + AcOH	20	CHCl ₃	25	12	63	3:1	73 / см. ^a	95, 96
14	 (11d) + AcOH	20	CHCl ₃	25	2	73	5.2:1	54 / см. ^a	95, 96
15	 (12e)	2	H ₂ O	−5	24	90	9:1	81 / см. ^a	102
16	 (15) + TFA	20	PhMe	0	7	98	12:1	92 / см. ^a	109
17	 (32)	10	DMF	−10	48	90	9:1	94 / 92	149
18	 (53a) + TfOH	10 + 15	105b	25	9	99	9.2:1	99 / см. ^a	205
19 ^b	 (48d)	10	105b	0	12	93	11:1	23 / см. ^a	193
20	 (3a)	30	DMSO + H ₂ O (10 экв.)	25	72	95	15:1	99 / см. ^a	57, 68
21	 (3c)	30	DMSO + H ₂ O (10 экв.)	25	72	98	37:1	> 99 / см. ^a	57, 68
22	 (52)	30	DMSO + H ₂ O (10 экв.)	25	8	84	14:1	> 99 / см. ^a	57, 68

Таблица 6 (окончание).

Опыт	Cat	C _{Cat} , мол. %	Solv	T, °C	Время, ч	Альдоль 107b			Ссылки
						выход, %	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>), % / <i>ee</i> (<i>syn</i>), %	
23		2	CH ₂ Cl ₂	–25	См. ^a	83	19:1	79/см. ^a	83
24		5	CH ₂ Cl ₂	–40	72	95	> 99:1	99/см. ^a	142
25	 + AcOH	20 + 20	CHCl ₃	–20	24	98	49:1	93/см. ^a	117
26		10	Диоксан + H ₂ O (1 экв.)	4	65	86	49:1	92/см. ^a	87
27	 + PhCO ₂ H	5 + 10	105b	0	4	85	24:1	90/см. ^a	106

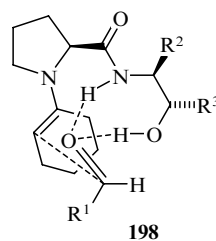
^a Данные в указанных работах не приведены. ^b В реакцию вводили 3-нитробензальдегид.

Соль аргинина (**3g**) с *n*-толуолсульфокислотой (опыт 7),⁶⁵ трифлат (*S*)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидина (**46c**) (опыт 8),³²⁰ амиды пролина, содержащие фрагменты хирального каликс[4]арена (**10o**) (опыт 9),⁹⁴ *транс*-1,2-диаминоциклогексана (**11a,b,d**) (опыты 10–14)^{95,96} или 1,2-диамино-1,2-дифенилэтана (**12e**) (см.¹⁰²) (опыт 15), трифторацетат 1,2-бис[(*S*)-пролил]гидразина (**15**) (опыт 16),¹⁰⁹ (*S*)-4,4-бис-(1-нафтилметил)пролин (**32**) (опыт 17),¹⁴⁹ аминокпроизводное хинина **53a** (опыт 18)²⁰⁵ и (*S*)-2-(триазолил)пирролидин (**48d**) (опыт 19)¹⁹³ характеризуются достаточно высокими показателями *транс*-диастереоселективности (3:1 ≤ *dr*(*anti*:*syn*) ≤ 12:1) и, за исключением соединений **11d** и **48d**, энантиоселективности. При этом значение *dr*(*anti*:*syn*) в модельной реакции под действием диамида **11a** удалось повысить до 49:1, проводя ее при –40°C (опыты 10–12).^{95,96}

Весьма высокую диастереоселективность (14:1 ≤ *dr*(*anti*:*syn*) ≤ 37:1) имеют реакции, катализируемые некоторыми α-аминокислотами с первичными аминогруппами, в частности аланином (**3a**) и валином (**3c**) (см. табл. 6, опыты 20, 21),^{57,68} а также гетероциклическим аналогом аланина — 5-(1-аминоэтил)тетразолом (**52**) (опыт 22).^{57,68} Благоприятное влияние на диастереоселективность этих реакций оказывают небольшие (≤ 10 экв.) добавки воды.

По показателю диастереоселективности указанным катализаторам не уступают (а в ряде случаев их превосходят) амиды пролина на основе хиральных β-аминоспиртов (амиды Гонга), например соединения **10f** (см. табл. 6, опыт 23)⁸³ и **26a** (опыт 24),¹⁴² некоторые пролинсодержащие

дипептиды, в частности соединение **17h** (опыт 25),¹¹⁷ а также амиды пролина **10h** (опыт 26)⁸⁷ и **13c** (опыт 27),¹⁰⁶ включающие 2,2'-диаминобинафтильный фрагмент. Так, применение высокоактивного катализатора **26a** (5 мол.%) позволило синтезировать практически индивидуальный *анти*-изомер альдоля **107b** при –40°C в энантиомерно чистом виде с выходом 95%. По мнению авторов работы⁸³, высокий уровень стереоконтроля реакций при катализе амидами пролина, содержащими структурные фрагменты β-аминоспиртов, объясняется стабилизацией переходного состояния **198** за счет образования водородных связей с участием amino- и гидроксигрупп указанных катализаторов.



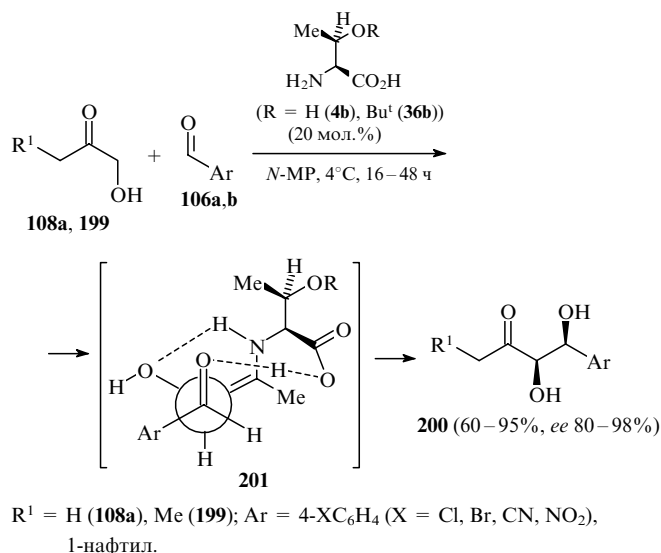
Преимущественное образование *анти*-диастереомеров альдолей обычно наблюдается не только в рассмотренных случаях, но и в большинстве других органокаталитических альдольных реакций, в которых нуклеофилами служат шестичленные циклические (гетероциклические) кетоны, в том числе производные 1,3-диоксан-4-она,^{268–270} пиран-4-

она и тиопиран-4-она,^{96, 142, 189, 319, 324} а также линейные кетоны, содержащие отличные от метильной группы заместители у атома углерода карбонильной группы.^{123, 264} Одним из немногих исключений из этого правила является катализируемая триэтиламониевой солью (2*S*,5*S*)-пирролидин-2,5-дикарбоновой кислоты (**30**) реакция между соединениями **105b** и **106b**, в результате которой образуется смесь диастереомерных альдолей *anti*-**107b** и *syn*-**107b** с некоторым преобладанием последнего (см. табл. 6, опыт 2).¹⁴⁷

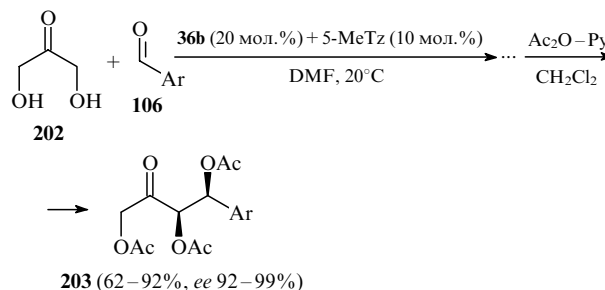
В альдольных реакциях с участием пяти- и семичленных циклических кетонов картина неоднозначная. Эти реакции обычно протекают неселективно^{83, 196} либо с невысокой,^{109, 320} а иногда с неплохой *син*-диастереоселективностью,³²⁵ что, по-видимому, объясняется особенностями конформационного строения указанных кетонов. Проблема селективного синтеза *син*-диастереомеров альдолей из циклических и несимметрично замещенных кетонов или α -разветвленных альдегидов-доноров до последнего времени оставалась нерешенной.

Лишь совсем недавно несколькими группами исследователей были разработаны эффективные катализаторы, под действием которых асимметрические альдольные реакции карбонильных соединений различного строения протекают с преимущественным образованием *син*-диастереомеров. Так, Барбас III с сотр.⁶⁷ установил, что в присутствии аминокислот с первичными аминогруппами, в частности (*S*)-треонина (**4b**) и его *трет*-бутилового эфира **36b**, альдольные реакции между α -гидроксикетонами **108a**, **199** и ароматическими альдегидами **106a,b**, в отличие от реакций этих субстратов при катализе производными (*S*)-пролина (см. табл. 2), имеют *син*-диастереонаправленность ($dr(\text{syn}:\text{anti}) = (5:1)-(18:1)$). При проведении указанных реакций в *N*-метилпирролидоне при 4°C для альдолей **200** достигаются значения $dr(\text{syn}:\text{anti}) = 18:1$, при этом энантиомерный избыток основного *син*-диастереомера — 98%. Авторы работы⁶⁷ полагают, что ключевым стереохимическим фактором, определяющим *син*-диастереоселективность процесса, является образование двух водородных связей в переходном состоянии реакции **201**, а именно, связей между аминогруппой катализатора и гидроксильной группой кетона-донора и между карбоксильной группой катализатора и группой C=O альдегида-акцептора **106a,b**.

По пути *син*-присоединения протекает и реакция между 1,3-дигидроксиацетоном (**202**) и альдегидами **106a,b** в присутствии каталитической системы **36b** — органическая кислота.¹⁵⁵

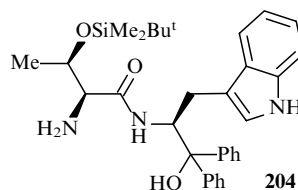


Образующиеся альдоли без выделения переводят в устойчивые триацетаты **203** ($dr(\text{syn}:\text{anti}) = (7:1)-(99:1)$). Наилучшие показатели диастereo- и энантиоселективности получены при использовании в качестве органической кислоты 5-метилтетразола (5-MeTz) и проведении реакции в ДМФА. *син*-Диастереоселективность отмечается и в альдольных реакциях силильных или бензильных производных гидроксидов и дигидроксиацетона.¹⁵⁶

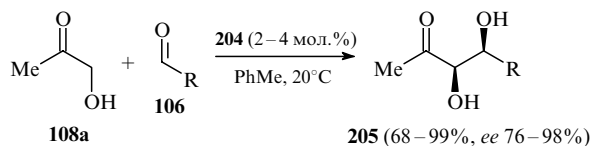


$\text{Ar} = \text{XC}_6\text{H}_4$ (X = 4-NO₂, 4-Br, 4-CN, 4-CF₃, 3-F),
1-нафтил, 3-фурил;

Эффективными катализаторами *син*-альдольных реакций гидроксидов и дигидроксиацетона с ароматическими и алифатическими альдегидами оказались амиды, построенные из α -аминокислот с первичными аминогруппами и хиральных β -аминоспиртов. Так, гидроксиацетон (**108a**) взаимодействует с 1-оксоалканами и производными бензальдегида **106** в присутствии амида **204**



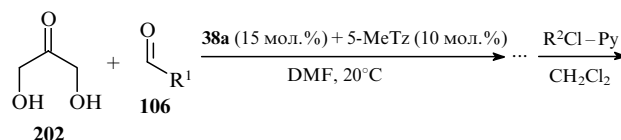
с образованием *син*- α,β -дигидроксикетонов **205** ($dr(\text{syn}:\text{anti}) = (3:1)-(30:1)$), содержащих структурные фрагменты природных макролидов.³²⁶ Наиболее высокая диастereo- и энантиоселективность наблюдалась в реакциях с участием 1-оксоалканов.

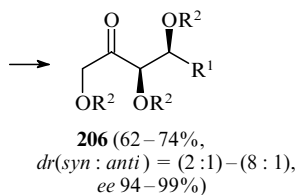


$\text{R} = \text{n-C}_m\text{H}_{2m+1}$ ($m = 3-5$), Bu^t, CH(Me)CH₂CH(Me)OSiMe₂Bu^t,
XC₆H₄ (X = 4-NO₂, 4-Cl, 4-Br, 2-Cl, 2-Br).

Система **38a**–5-метилтетразол катализирует образование *син*-диастереомеров альдолей из дигидроксиацетона (**202**) и альдегидов **106** различного строения, в том числе функциональнозамещенных.¹⁵⁹ Продукты реакции выделяли в виде ацетатов или бензоатов **206**.

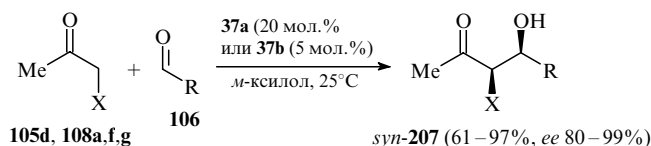
Амиды лейцина **37a,b**, содержащие фрагменты хиральных аминокислот, являются *син*-диастереоселективными катализаторами альдольных реакций между α -замещенными производными ацетона **105d**, **108a,f,g** и альдегидами **106**.





$R^1 = (CH_2)_2Ph, n-C_5H_{11}, cyclo-C_6H_{11}, CH(OMe)_2,$
4- XC_6H_4 ($X = NO_2, CF_3$); $R^2 = Ac, Bz$.

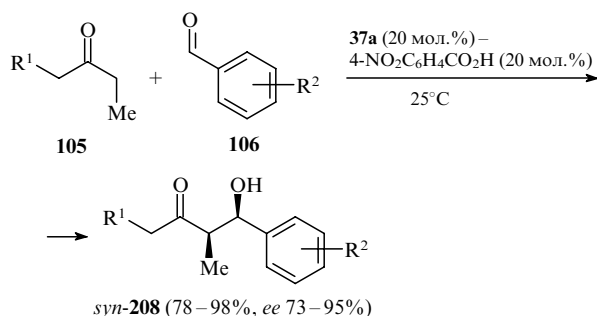
Образующиеся альдоли *syn*-**207** имеют достаточно высокие диастереоселективность ($dr(syn:anti) = (2:1)–(20:1)$) и энантиомерную чистоту, достигающую в реакциях с участием гидроксиацетона (**108a**) значений $dr(syn:anti) > 20:1$ и ee 99%.¹⁵⁷



$X = Me$ (**105d**), OH (**108a**), Cl (**108f**), F (**108g**);

$R = Ar, 1\text{-бромнафтил}, cyclo-C_6H_{11}, Pr^i$.

Применение в качестве катализатора системы **37a**–4-нитробензойная кислота, а в качестве реакционной среды — водного солевого раствора — позволило, сохранив достаточно высокую *син*-диастереоселективность, вовлечь во взаимодействие с ароматическими альдегидами линейные алкан-3-оны **105**, содержащие от 5 до 9 атомов углерода. При этом, как утверждают авторы работы¹⁵⁸, реакция протекала региоселективно по положению 2 кетона с образованием *син*-диастереомеров альдолей **208** ($dr(syn:anti) = (4:1)–(7:1)$).¹⁵⁸

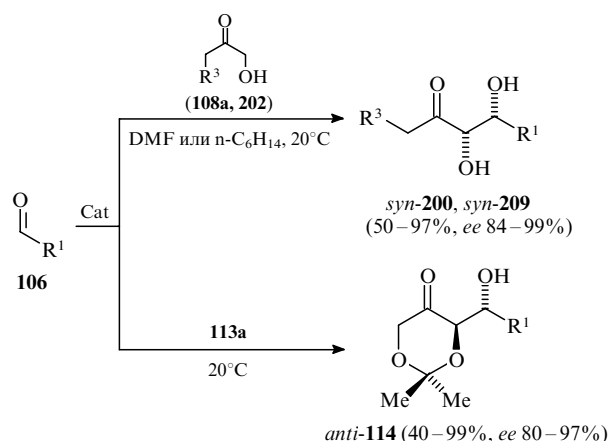


$R^1 = n-C_nH_{2n+1}$ ($n = 1–5$); $R^2 = 4-NO_2, 3-NO_2, 4-CO_2Me, 4-CF_3,$
2- $Cl, 2-Br, 2-F, 3-Br, 3-Cl, 2,3-Cl_2, 2,3,4-F_3, 3,4,5-F_3$.

Высокая *син*-диастереоселективность ($dr(syn:anti) = (7:1)–(99:1)$) отмечалась в альдольных реакциях кетонов **108a** и **202** с ароматическими альдегидами **106** в присутствии смешанных солей *транс*-1-амино-2-(диалкиламино)циклогексана **51b,d,e** с трифторметансульфо- и *n*-нитробензойной кислотами.²⁰⁰ Соотношение $dr(syn:anti)$ для продуктов **200** и **209** достигало в некоторых случаях 99:1. В предложенных условиях в реакцию вступает и защищенная циклическая форма 1,3-дигидроксиацетона — 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-он (**113a**), но основными продуктами в этом случае являются *анти*-диастереомеры альдолей **114** ($dr(anti:syn) = (4:1)–(>10:1)$) (схема 7).

В целом, разработанные за последние годы *син*-диастереоселективные методологии проведения асимметрической альдольной реакции открывают прямой путь к получению природных соединений, в том числе углеводов и их производных, которые ранее могли быть синтезированы лишь биохимически

Схема 7



$R^1 = XC_6H_4$ ($X = H, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 2-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-CF_3, 4-CN, 4-Ph, 4-OMe$), CH_2OBn ;

$Cat =$ + 4- $O_2NC_6H_4CO_2H$ + $TfOH$;

51b,d,e (10 мол. %)

($R^2 = Et$ (**b**), Pr^n (**d**), $n-C_{10}H_{21}$ (**e**))

$R^3 = H$ (**108a, 200**), OH (**202, 209**).

мически под действием природных ферментов — альдоз. ²⁷ Описанные методы хорошо дополняют катализируемые пролином и его производными *анти*-селективные альдольные реакции, что позволяет осуществлять направленный диастерео- и энантиоселективный синтез широкого ряда полифункциональных соединений различного строения.

в. Влияние органокализатора на региоселективность альдольной реакции

В разделе V (см. табл. 1, 2) отмечалось, что продуктами асимметрических альдольных реакций, в которых роль донорной компоненты играют несимметрично замещенные кетоны, могут быть как *анти*- или *син*-диастереомеры альдолей **109**, так и альдоли **107d, 110** изостроения. Оказалось, что природа органокализатора может существенно влиять на регионаправленность этих превращений. Некоторые примеры протекающих под действием различных органокализаторов асимметрических альдольных реакций (7) между 4-нитробензальдегидом (**106b**) и производными ацетона **105d** и **108a,e–g**, в которых возможно образование региоизомеров, приведены в табл. 7.

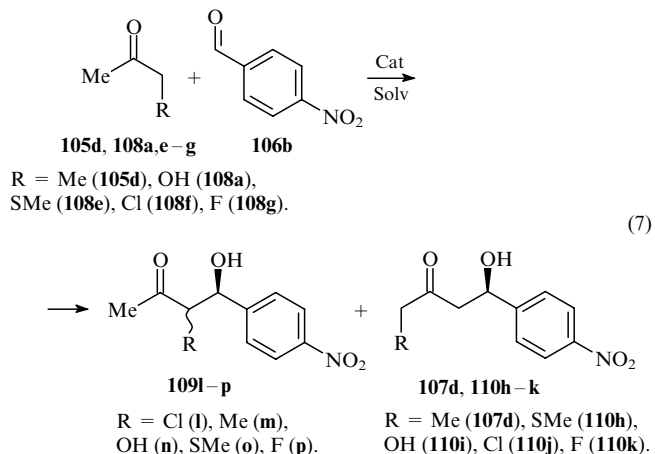


Таблица 7. Асимметрические альдольные реакции (7) между производными ацетона **105d**, **108a,e–g** и 4-нитробензальдегидом (**106b**) под действием различных органокализаторов.

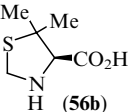
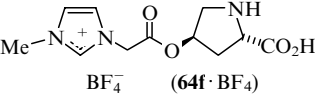
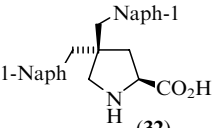
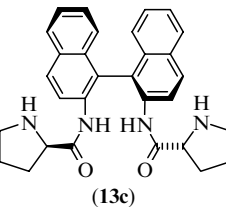
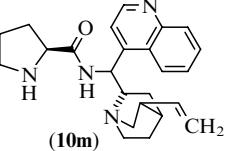
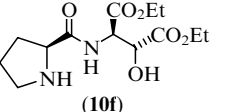
Опыт	Cat	C _{Cat} , мол. %	R	Solv	T, °C	Время, ч	Альдоль 109l–p			Альдоль 107d , 110h–k		Ссылки
							продукт (выход, %)	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>), % / <i>ee</i> (<i>syn</i>), %	продукт (выход, %)	<i>ee</i> , %	
1	(S)-Пролин (1)	30	Me	DMSO	25	См. ^a	109m (см. ^a)	См. ^a	См. ^a	107d (61)	59	71, 327
2	1	30	Me	DMSO	25	25	109m (см. ^a)	См. ^a	См. ^a	107d (53)	70	227
3	 (5b)	30	Me	DMSO	25	См. ^a	109m (см. ^a)	См. ^a	См. ^a	107d (57)	74	71, 327
4	 (64f · BF₄)	30	Me	DMSO	25	25	109m (см. ^a)	См. ^a	См. ^a	107d (56)	75	227
5	 (32)	10	Me	DMF	–10	48	109m (10)	19 : 1	99 / см. ^a	107d (33)	88	149
6	 (13c)	5–10	Me	DMF	25	264	109m (1)	> 99 : 1	31 / см. ^a	107d (95)	96	104, 328
7	13c	5–10	Me	DMF	25	31	109m (12)	> 99 : 1	4 / см. ^a	107d (58)	75	104, 328
8	13c	5–10	Me	DMF + H ₂ O (1:1)	25	20	109m (30)	> 99 : 1	78 / см. ^a	107d (69)	88	104, 328
9	13c + PhCO ₂ H	(5–10) + 10	Me	105d	0	24–40	109m (53)	> 99 : 1	90 / см. ^a	107d (44)	99	106, 329
10	 (10m) + AcOH	20 + 40	Me	105d	–30	48	109m (53)	13 : 1	98 / см. ^a	107d (32)	75	92
11	 (10f)	2	Me	105d	–25	24	109m (42)	> 99 : 1	99 / см. ^a	107d (56)	98	83

Таблица 7 (продолжение).

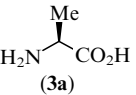
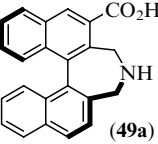
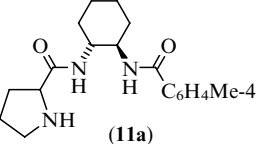
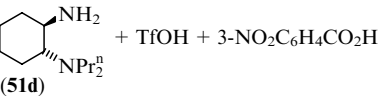
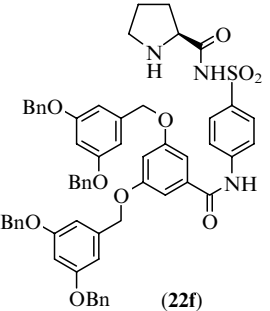
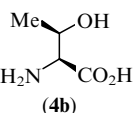
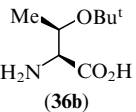
Опыт	Cat	C _{Cat} , мол. %	R	Solv	T, °C	Время, ч	Альдоль 109l–p			Альдоль 107d, 110h–k		Ссылки
							продукт (выход, %)	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>), % / <i>ee</i> (<i>syn</i>), %	продукт (выход, %)	<i>ee</i> , %	
12	 (3a)	10	Me	DMSO + H ₂ O (10 экв.)	25	96	109m (56)	3 : 1	75 / см. ^a	107d (см. ^a)	См. ^a	57
13	 (49a)	10	Me	DMSO	25	48	109m (52)	> 15 : 1	99 / см. ^a	107d (20)	91	196
14	 (11a)	2	Me	CHCl ₃	–40	72	109m (63)	19 : 1	99 / см. ^a	107d (9)	См. ^a	95
15	 (51d) + TfOH + 3-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	10	Me	105d	4	См. ^a	109m (85)	1 : 10	См. ^a / 96	107d (10)	См. ^a	199
16	 (22f)	10	Me	H ₂ O	25	72	109m (70)	7 : 1	89 / см. ^a	107d (см. ^a)	См. ^a	126
17	1	40	OH	DMSO	25	36	109n (79)	3 : 1	85 / 42	110i (см. ^a)	См. ^a	330
18	 (4b)	20	OH	N-MP	4	16	109n (75)	1 : 15	См. ^a / 90	110i (см. ^a)	См. ^a	67
19	 (36b)	20	OH	N-MP	4	16	109n (> 95)	1 : 18	См. ^a / 98	110i (см. ^a)	См. ^a	67

Таблица 7 (продолжение).

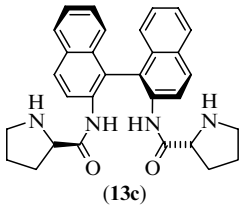
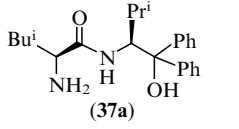
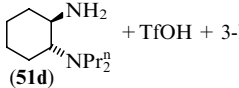
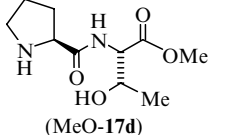
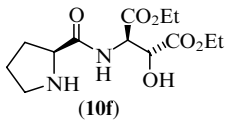
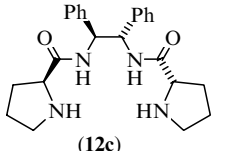
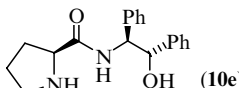
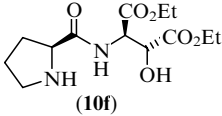
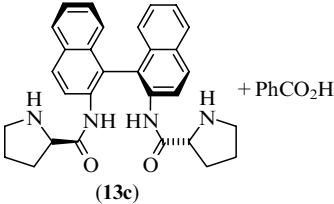
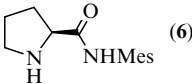
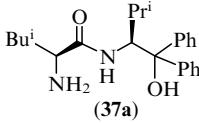
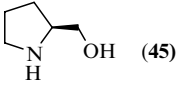
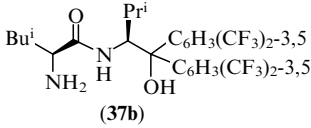
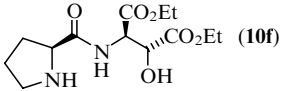
Опыт	Cat	C _{Cat} , мол. %	R	Solv	T, °C	Время, ч	Альдоль 109l–p			Альдоль 107d, 110h–k		Ссылки
							продукт (выход, %)	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>), % / <i>ee</i> (<i>syn</i>), %	продукт (выход, %)	<i>ee</i> , %	
20	 (13c)	20	OH	DMSO	25	24	109n (86)	3 : 1	82 / 35	110i (см. ^a)	См. ^a	330, 331
21	 (37a)	20	OH	THF	25	36	109n (95)	1 : 19	См. ^a / 96	110i (см. ^a)	См. ^a	157
22	 (51d) + TfOH + 3-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	10	OH	n-C ₆ H ₁₄	25	15	109n (> 99)	1 : 16	См. ^a / 96	110i (см. ^a)	См. ^a	200
23	 (MeO- 17d)	30	OH	THF	25	96	109n (71)	2 : 1	61 / см. ^a	110i (16)	60	115
24	MeO- 17d	30	OH	THF + H ₂ O (1 : 1)	25	96	109n (13)	0.8 : 1.0	28 / см. ^a	110i (50)	62	115
25	 (10f)	20	OH	THF	0	60	109n (58)	См. ^a	См. ^a	110i (36)	97	332
26	10f	20	OH	THF + H ₂ O (2 : 1)	–15	60	109n (< 5)	См. ^a	См. ^a	110i (95)	95	332
27	 (12c)	10	OH	CH ₂ Cl ₂	–35	См. ^a	109n (38)	См. ^a	См. ^a / 66	110i (50)	97	99
28	1	20	SMe	CHCl ₃	25	См. ^a	109o (см. ^a)	См. ^a	См. ^a	110h (10)	См. ^a	265
29	 (10e)	5	SMe	CH ₂ Cl ₂	–25	3	109o (3)	См. ^a	См. ^a	110h (43)	91	265

Таблица 7 (окончание).

Опыт	Cat	C _{Cat} , мол. %	R	Solv	T, °C	Время, ч	Альдоль 109l–p			Альдоль 107d, 110h–k		Ссылки
							продукт (выход, %)	<i>dr</i> (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>), %/ <i>ee</i> (<i>syn</i>), %	продукт (выход, %)	<i>ee</i> , %	
30		5	SMe	CH ₂ Cl ₂	–25	124	109o (5)	См. ^a	См. ^a	110h (72)	95	265
31		5 + 10	SMe	108e	0	48	109o (13)	1 : 1	См. ^a	110h (70)	86	106, 329
32	1	20	Cl	THF	25	96	109l (8)	См. ^a	74 / см. ^a	110j (см. ^a)	См. ^a	73
33		30	Cl	THF	25	96	109l (50)	7 : 1	91 / см. ^a	110j (7)	См. ^a	73
34	13c + PhCO ₂ H	5 + 10	Cl	108f	0	45	109l (71)	4.2 : 1.0	66 / см. ^a	110j (5)	См. ^a	106
35		20	Cl	Et ₂ O	25	40	109l (81)	1.0 : 2.5	См. ^a / 89	110j (см. ^a)	См. ^a	157
36	13c + PhCO ₂ H	5 + 10	F	108g	0	17	109p (65)	2.2 : 1.0	80 / см. ^a	110k (21)	См. ^a	106
37		35	F	DMSO	25	48	109p (77)	2.3 : 1.0	84 / см. ^a	110k (5)	См. ^a	168
38		5	F	CH ₂ Cl ₂	25	48	109p (76)	1 : 5	См. ^a / 94	110k (см. ^a)	См. ^a	157
39		20	F	THF	0	72	109p (94)	2 : 1	95 / см. ^a	110k (2)	См. ^a	265, 332
40	10f	20	F	THF + H ₂ O (1 : 1)	0	72	109p (10)	См. ^a	См. ^a	110k (62)	80	332

^a Данные в указанных работах не приведены.

В условиях, предложенных Барбасом III и сотр.^{71,327} в 2001 г. и предусматривающих использование в качестве катализатора (*S*)-пролина (**1**) или (*S*)-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновой кислоты (**56b**), а в качестве растворителя — ДМСО, альдольная реакция между бутан-2-оном (**105d**) и альдегидом **106b** приводит к образованию альдоля **107d** изостроения (см. табл. 7, опыты 1–3). При этом степень энантиомерного обогащения продукта не превышает 74%. Изорегиоселективность отмечается и в альдольных реакциях, проводимых под действием производных пролина **64f** (см.²²⁷) и **32**,¹⁴⁹ которые содержат заместители различной химической природы в пирролидиновом цикле (опыты 4, 5). Однако в случае пространственно затрудненного катализатора **32** наряду с изоальделем **107d** (33%) образуется небольшое количество (10%) региоизомера **109m**, имеющего высокую диастерео- (*dr*(*anti*:*syn*) = 19:1) и энантиомерную (*ee* 99%) чистоту.

Регионаправленность альдольной реакции в присутствии амидов пролина зависит от строения амидной группы и условий проведения процесса. Так, основным продуктом катализируемой диамидом **13c** (10 мол.%), содержащим 2,2'-диаминобинафтильный фрагмент, реакции (7) между соединениями **105d** и **106b** в ДМФА является альдоль **107d** изостроения (см. табл. 7, опыты 6–8).^{104,328} Доля региоизомера **109m** минимальна (~1%) при длительном (264 ч) выдерживании реагентов в сухом растворителе (термодинамический контроль) и возрастает при уменьшении продолжительности процесса (31 ч) (кинетический контроль) и/или использовании в качестве растворителя смеси ДМФА–H₂O (1:1). Однако при модификации катализатора **13c** добавкой бензойной кислоты (10 мол.%) и проведении реакции без растворителя (опыт 9) образуются сопоставимые количества региоизомеров **109m** и **107d** с весьма высокой диастерео- (*dr*(*anti*:*syn*) > 99:1) и энантиоселективностью (*ee* 90 и 99% соответственно).^{106,329} Близкие результаты получены в реакции, катализируемой амидом **10m**, содержащим фрагменты пролина и алкалоида хинконидина,⁹² в сочетании с АсОН (опыт 10) или полифункциональным амидом **10f** (опыт 11). В последнем случае благодаря высокой активности катализатора **10f** процесс может протекать при –25°C в присутствии лишь 2 мол.% катализатора.⁸³

При использовании в качестве катализатора (*S*)-аланина (**3a**) (см. табл. 7, опыт 12),⁵⁷ аксиально-хиральной аминокислоты **49a** (опыт 13),¹⁹⁶ производных *транс*-1,2-диаминоциклогексана **11a** (см.⁹⁵) и **51d** (опыты 14, 15),¹⁹⁹ а также сульфамида (*S*)-пролина (**22f**), содержащего дендримерную группу (опыт 16),¹²⁶ основным продуктом реакции (7) становится альдоль **109m**. При этом обращает на себя внимание отмеченная выше (см. схему 7)²⁰⁰ аномальная *син*-диастереонаправленность реакции под действием диамина **51d**.¹⁹⁹

Природа органокатализатора способна в определенных пределах изменять хемо- и региоселективность альдольных реакций с участием производных ацетона, содержащих гетероатомные заместители в α -положении по отношению к карбонильной группе. Так, в катализируемых α -аминокислотами, в частности пролином **1**,³³⁰ L-треонином (**4b**)⁶⁷ или его *трет*-бутиловым эфиром **36b** (см. табл. 7, опыты 17–19),⁶⁷ амидами α -аминокислот **13c** (см.^{330,331}) и **37a** (опыты 20, 21),¹⁵⁷ а также производным *транс*-1,2-диаминоциклогексана **51d** (опыт 22)²⁰⁰ альдольных реакций между гидроксиацетоном (**108a**) и альдегидом **106b** практически региоселективно образуются *син*- и *анти*-диастереомерные альдоли **109n**. Однако при катализе этой реакции метиловым эфиром дипептида **17d** (MeO-**17d**) (опыты 23, 24),¹¹⁵ амидом **10f** (опыты 25, 26)³³² или диамидом **12c** (опыт 27)⁹⁹ наряду с альдолями **109n** образуется изомерный альдоль **110i** изо-

строения. При использовании в качестве катализаторов соединений **10f** и MeO-**17d** добавление в реакционную массу воды приводит к тому, что основным продуктом реакции становится 1,4-диол **110i**.

В реакциях с участием α -(метилтио)ацетона (**108e**) и α -галогенокетонов **108f,g** варьирование катализатора обычно мало влияет на регионаправленность процесса, однако позволяет существенно повысить его хемоселективность по сравнению с соответствующими превращениями, катализируемыми (*S*)-пролином. Так, если в присутствии пролина **1** реакция между соединениями **108e** и **106b** протекает неселективно, приводя к образованию изоальдоля **110h** с выходом, не превышающим 10% (см. табл. 7, опыт 28),²⁶⁵ то под действием пролинамидов **10e,f** и **13c** выходы соединения **110h** в сопоставимых условиях достигают 43, 72 и 70% соответственно (опыты 29–31).^{106,265,329} При этом удалось зафиксировать образование, хотя и в незначительных количествах (3–13%), региоизомерных *син* / *анти*-альдолей **109o**.

В отличие от альдольных реакций с участием α -(метилтио)ацетона (**108e**) преобладающими продуктами органо-каталитических реакций 4-нитробензальдегида (**106b**) с α -хлорацетоном (**108f**) или α -фторацетоном (**108g**) обычно являются соответствующие β -галогенгидрины **109l** или **109p**. И в этом случае влияние строения катализатора на хемоселективность процесса прослеживается весьма отчетливо. В присутствии пролина **1** и 5,5-диметилтиазолидин-4-карбоновой кислоты (**56b**) реакции протекают крайне неселективно, приводя к образованию сложных смесей продуктов, из которых хлоргидрин **109l** был выделен с выходом лишь 8% (см. табл. 7, опыт 32),⁷³ а индивидуальные фторсодержащие альдоли **109p** или **110k** не были получены совсем.¹⁶⁸ В то же время проведение указанных реакций под действием органо-катализаторов на основе амидов α -аминокислот **6**,⁷³ **10f**,^{265,332} **13c**,¹⁰⁶ **37a,b** (см.¹⁵⁷) или (*S*)-пролинола (**45a**)¹⁶⁸ (опыты 33–39) позволяет синтезировать соединения **109l** и **109p** с выходами 50–94% и весьма высокой энантиоселективностью (до 95%). При катализе соединениями **6**, **10f** и **45a** преобладают *анти*-диастереомеры альдолей **109l**, **109p**, а при катализе амидами **37a,b** — *син*-диастереомеры. О важной роли условий альдольной реакции (более детально она будет рассмотрена в нашем следующем обзоре) свидетельствует обращение регионаправленности катализируемой амидом **10f** реакции между соединениями **106b** и **108g** при добавлении воды (опыт 40).³³²

Подчеркнем, что хиральные фторорганические соединения являются ценными полупродуктами для получения лекарственных препаратов^{333,334} и играют значительную роль в биохимии углеводов.^{335,336} До разработки органо-каталитических методов фторсодержащие β -гидроксикарбонильные соединения могли быть получены лишь ферментативным путем, причем их выходы не превышали 40%.³³⁷

VII. Альдольные реакции в присутствии иммобилизованных органокатализаторов

В связи с тем что асимметрические альдольные реакции обычно протекают с высокой скоростью и селективностью лишь в присутствии относительно большого количества аминокислоты (20–30 мол.%), а более эффективные современные синтетические органокатализаторы имеют довольно сложное строение, огромное значение в последние годы придается разработке регенерируемых форм катализаторов, которые могут быть выделены из реакционной массы и использованы многократно. Кроме того, разработка методов регенерации катализаторов, являясь одной из задач «зеленой химии», важна с точки зрения экологии.²⁶

Полученные к настоящему времени регенерируемые формы органокатализаторов можно разделить на две группы:

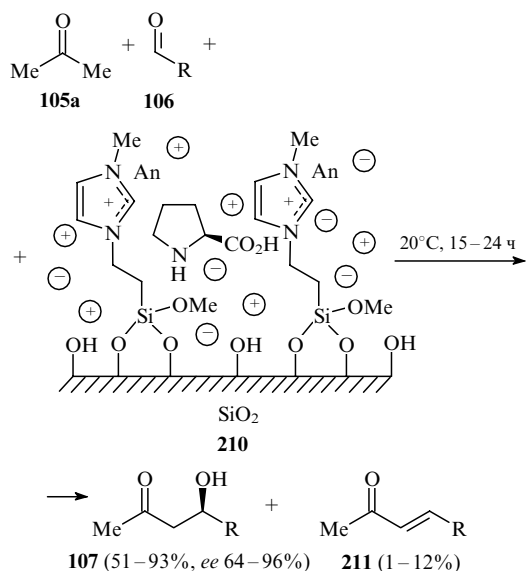
- катализаторы, иммобилизованные без участия ковалентных связей;
- катализаторы, содержащие ковалентно связанные полимерные или ионные фрагменты.

1. Реакции в присутствии катализаторов, иммобилизованных без участия ковалентных связей

«Нековалентный» способ иммобилизации органокатализаторов основан на способности этих, как правило, полярных соединений удерживаться силами электростатического взаимодействия на поверхности неорганических или органических полимеров, содержащих полярные группы либо поляризованные химические связи.

Так, (*S*)-пролин (**1**) может быть адсорбирован на силикагеле. Активность полученного нанесенного катализатора достаточно высока, однако его энантиоселективность в альдольной реакции ниже, чем при катализе в гомогенных условиях.⁷¹

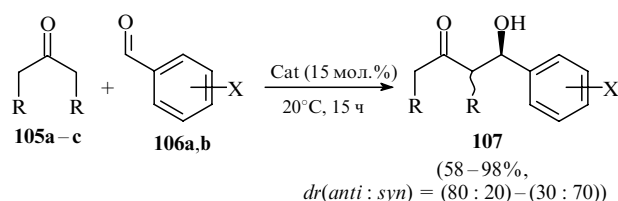
Повысить селективность реакции между ацетоном (**105a**) (27 экв.) и альдегидами **106a** до *ee* 64–96% позволяет ее проведение под действием гетерогенного катализатора **210**, состоящего из одновременно адсорбированных на силикагеле (*S*)-пролина (**1**) (30 мол.%) и ионной жидкости, например 1-бутил-3-метилимидазолийтетрафторбората (bmim[BF₄]). Ионная жидкость удерживается на поверхности силикагеля с помощью присоединенных к ней силилосигруппами катионов алкилимидазолия. Активность и энантиоселективность катализатора не изменяются при его четырехкратном использовании.^{338, 339} Побочными продуктами реакции являются α,β -еноны **211**.



⊕ ⊖ = bmim[BF₄]; R = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-BrC₆H₄, Prⁱ.

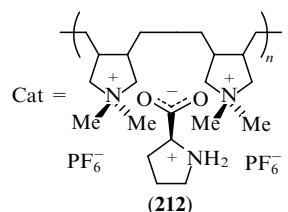
Гетерогенными носителями могут служить многослойные неорганические подложки, которые содержат гидроксиды металлов, способные адсорбировать на своей поверхности (*S*)-пролин. Однако энантиомерная чистота альдоля, образующегося из ацетона **105a** (27 экв.) и бензальдегида **106** в присутствии системы Mg/Al/NO₃/1 (1 мол.%), не превышает 6%.³⁴⁰ Значительно большая энантиоселективность (до 94%) наблюдается при катализе системой Mg/Al/CO₃/1 (35 мол. %).³⁴¹

Для «гетерогенизации» (*S*)-пролина (**1**) нами впервые применен органический катионный полимер поли(диаллилдиалкиламмоний)гексафторфосфат с молекулярной массой 400 000–500 000 Да, полученный из коммерчески доступного 20%-ного водного раствора соответствующего хлорида.³⁴² Эффективную адсорбцию пролина, по-видимому, обеспечивают ион-дипольные взаимодействия полярного катализатора и ионного полимера. Катализатор **212** проявляет высокую активность и умеренную энантиоселективность (62–91%) в альдольной реакции между кетонами **105a–c** и альдегидами **106a,b**. При этом пролин не «смывается» с полимера в изученных условиях, что позволяет использовать каталитическую систему по меньшей мере шесть раз без уменьшения выходов и значений *ee* продуктов.



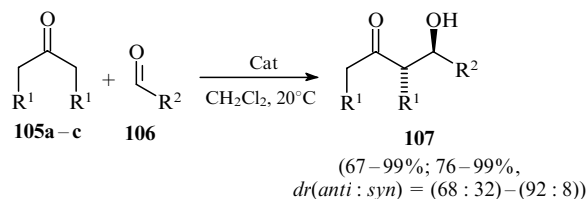
R = H; R–R = (CH₂)₂, (CH₂)₃;

X = 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 4-Cl, 4-CO₂Me, 4-CHO;

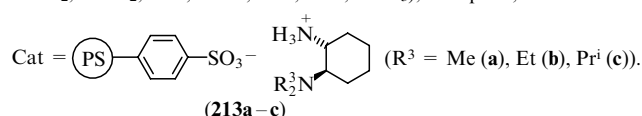


Иммобилизация пролина **1** на полиэлектролите может изменять диастереомерный состав образующихся альдолей **107**. Так, основным продуктом катализируемой соединением **1** реакции между цикlopentanоном (**105c**) и 4-нитробензальдегидом (**106b**) в ДМСО является альдоль *anti*-**107c**,⁷¹ однако в присутствии системы **212** преобладает диастереомер *syn*-**107c**.

Подобный подход использован китайскими исследователями для иммобилизации производных *транс*-(1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана на полистироле, содержащем анионы SO₃[–] в полимерной цепи. Каталитические системы **213a–c** можно регенерировать и использовать шесть раз, при этом энантиоселективность остается постоянной, а выход продуктов **107** лишь незначительно уменьшается.¹⁸⁰

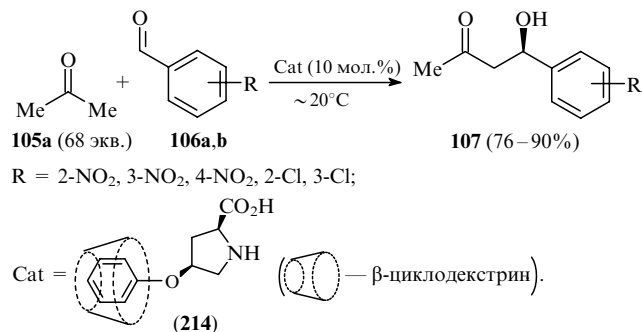


R¹ = H, R¹–R¹ = (CH₂)₂, (CH₂)₃; R² = XC₆H₄ (X = H, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-NO₂, 2-Cl, 4-CN, 4-Cl, 4-Br, 4-CF₃), 1-нафтил;



Интересным способом нековалентной иммобилизации органокатализаторов является их включение в полости β -циклодекстрина. Методом спектроскопии ЯМР ¹³C установлено, что *цис*-4-фенокси-(*S*)-пролин (*cis*-**23a**) образует с β -циклодекстрином соединение включения **214**, проявляю-

щее свойства гетерогенного катализатора альдольной реакции между ацетоном **105a** (68 экв.) и ароматическими альдегидами **106a,b**. Соответствующие альдоли **107** были получены с высокими выходами и энантиоселективностью (*ee* 71–83%), которые сохранялись при четырехкратном применении катализатора.³⁴³



Известные методы иммобилизации органокализаторов на высокомолекулярных носителях без образования с последними ковалентных связей отличаются экспериментальной простотой и, как правило, не требуют применения дорогостоящих реагентов. Недостатком формирующихся при этом гетерогенных ассоциатов является, однако, их склонность к «вымыванию» каталитически активных молекул сильнополярными растворителями, что уменьшает область применения и срок службы катализаторов.

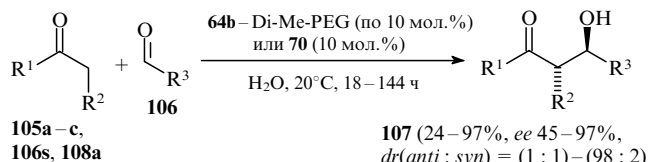
2. Реакции в присутствии катализаторов, содержащих ковалентно связанные полимерные или ионные фрагменты

Более распространенный способ получения регенерируемых форм органокализаторов основан на их химической модификации, включающей введение в состав катализатора полимерного или ионного фрагмента. Такая модификация позволяет получить химически устойчивый катализатор, который легко отделяется от реагентов и продуктов, сохраняя свои каталитические свойства. Модификатор обычно прикрепляют к аминокислоте, содержащей дополнительную химически активную (например, гидроксильную) группу, по этой группе или по карбоксильной группе с помощью бифункционального спейсера. При этом аминогруппа катализатора остается свободной и может участвовать в образовании хиральных енаминовых интермедиатов альдольной реакции. Большинство полученных к настоящему времени модифицированных органокализаторов указанного типа являются производными пролина.

а. Органокализаторы, иммобилизованные на полистироле

Наиболее часто для иммобилизации органокализаторов используют полимеры на основе производных полистирола, в частности резины Меррифилда, содержащие в мономерных звеньях химически активные заместители, например атомы галогена или аминотетильные группы. Перикас и сотр. синтезировали иммобилизованные на полистироле изомерные производные пролина **64b** (см.²²³) и **70**,²³⁹ в которых роль спейсерной группы играет дизамещенный 1,2,3-триазольный цикл. Эти соединения проявили хорошие каталитические свойства в реакции между альдегидами и кетонами в водной среде. При катализе соединением **64b** реакцию проводили в двухфазной системе в присутствии диметилового эфира полиэтиленгликоля (Di-Me-PEG), играющего роль межфазного катализатора, а при использовании в ка-

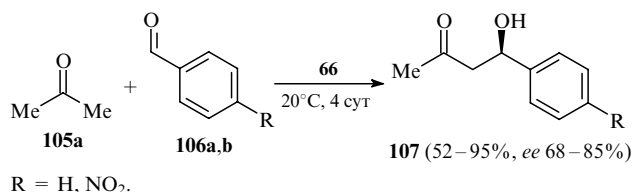
честве катализатора соединения **70**, набухающего в воде, — в образующемся геле. Наиболее высокие выходы, диастерео- (*dr* (*anti*:*syn*) = (90:10)–(98:2)) и энантиоселективность (*ee* 93–97%) альдолей **107** были достигнуты в реакциях циклоалканонов **105b,c** с ароматическими альдегидами **106a,b**. Соединение **70** катализировало и альдольную димеризацию пропаналя (**106s**) с *ee* 96–97%, что значительно превышает энантиоселективность, достигнутую в присутствии пролинамида **5** (78%).³⁴⁴ Ацетон (**105a**) и гидроксиацетон (**108a**) также вступали во взаимодействие с альдегидами в предположенных условиях, однако селективность была меньшей (*ee* 45–59%). Катализаторы **64b** и **70** легко регенерируются и могут быть использованы в реакции более пяти раз.



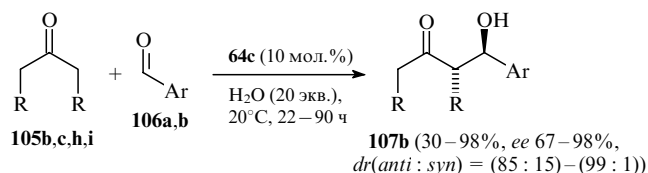
R¹–R² = (CH₂)₃, (CH₂)₄; R¹ = Me, R² = H, OH;

R¹ = H, R² = Me; R³ = XC₆H₄ (X = H, 4-NO₂, 4-Br, 4-CF₃, 4-OMe, 2-Cl), 2-нафтил, 2-фурил, Et.

Повысить активность и селективность органокализаторов, иммобилизованных на полистирольных подложках, позволяет введение в их состав дендритных групп. Так, в присутствии катализатора **66**, в котором аминокислотный и полимерный участки молекулы разделены наряду с триазольным циклом разветвленным полифенольным фрагментом, энантиомерная чистота продуктов **107** реакции ацетона (**105a**) с ароматическими альдегидами **106a,b** достигает 85%. Однако дендритный катализатор **66** после регенерации теряет активность.^{234, 345}



Описан^{224, 346} синтез «пришитого» к гидрофобной полистирольной резине Мерифилда производного 4-гидроксипролина **64c**, способного катализировать альдольную реакцию между циклическими кетонами **105b,c,h,i** и ароматическими альдегидами **106a,b** в водной среде. Продукты альдольного присоединения **107b** образуются в изученных условиях с высокой *анти*-диастерео- и энантиоселективностью. Катализатор **64c** сохраняет селективность при пятикратном использовании. В отсутствие воды реакция не идет.

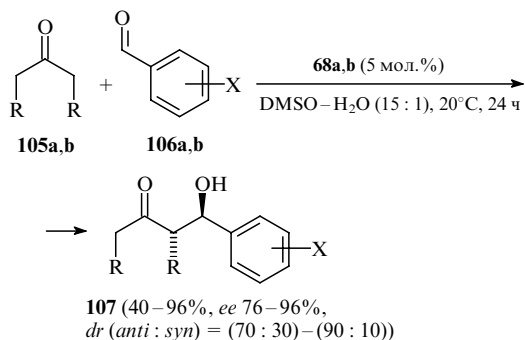


R–R = (CH₂)₂, (CH₂)₃, CH₂OCH₂, CH₂SCH₂;

Ar = XC₆H₄ (X = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-CN, 4-CF₃), C₆F₅, 2-нафтил, 2-фурил.

Присоединенные к полистиролу с помощью фрагментов янтарной и адипиновой кислот производные *цис*-4-амино-(*S*)-пролина **68a,b** также оказались эффективными регенерируемыми органокализаторами альдольной реакции, которую

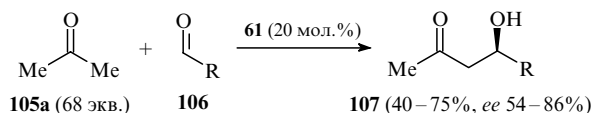
проводили в ДМФА в присутствии небольшого количества воды. При использовании 5 мол.% катализаторов соответствующие альдоли получены с высокими выходами и прекрасной *анти*-диастерео- (до *dr* (*anti*:*syn*) = 96:4) и энантиоселективностью (до *ee* 96%).²³⁶ Регенерированные осаждением Et₂O из реакционной массы катализаторы **68a,b** вводили в реакцию еще пять раз без потери каталитической активности.



R–R = (CH₂)₂, (CH₂)₃; R = H;

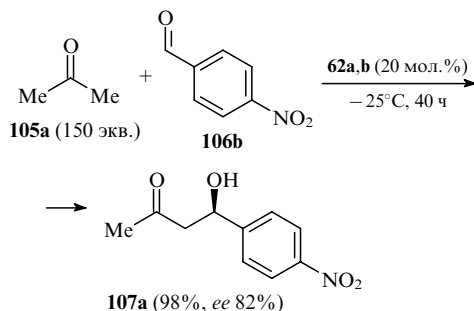
X = 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-Br.

Иммобилизация производных пролина на полистироле может осуществляться не только по положению 4 пирролидинового цикла, но и по карбоксильной группе аминокислоты. Так, взаимодействием полистирольной резины, содержащей аминотетильные группы в ароматическом кольце, с пролином получен амид **61**, который применен в качестве катализатора альдольной реакции между ацетоном (**105a**) и алифатическими альдегидами **106**. Альдоли **107** образуются с высокими выходами и энантиомерной чистотой, однако после регенерации катализатора эти показатели уменьшаются.²¹⁸



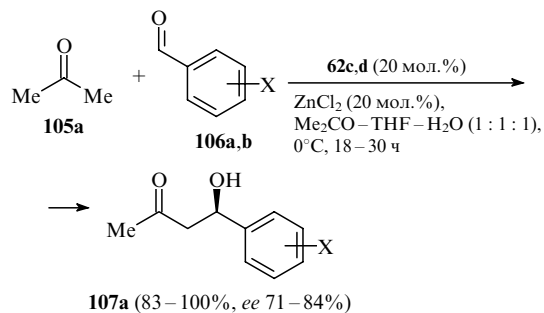
R = Prⁿ, Prⁱ, Buⁿ, Buⁱ, Bu^t, n-C₇H₁₅.

Британские исследователи синтезировали пролинсодержащие ди- и трипептиды, иммобилизованные на сополимере стирола и этиленгликоля с концевыми аминогруппами (Novasyn TG), и изучили их в качестве гетерогенных катализаторов альдольной реакции между ацетоном и 4-нитробензальдегидом.²¹⁹ В присутствии дипептидов **62a,b**, содержащих фрагменты серина или треонина, альдоль **107a** образуется с практически количественным выходом и высокой энантиомерной чистотой. К сожалению, авторы работы²¹⁹ не сообщают о возможности регенерации полученных гетерогенных катализаторов.



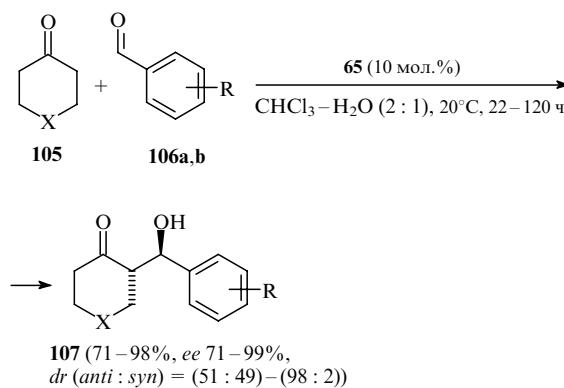
Иммобилизованный на сополимере полистирола и полиэтиленгликоля трипептид **62d**, содержащий терминаль-

ную пролиновую группу, также эффективно катализирует альдольную реакцию между ацетоном (**105a**) и электронодефицитными ароматическими альдегидами **106a,b**.²²⁰ В данном случае наиболее высокие выходы и значения *ee* продуктов **107** достигаются при проведении реакции в системе ацетон–вода–ТГФ (1:1:1) в присутствии ZnCl₂. Полученные катализаторы допускают не менее пяти циклов регенерации.



X = 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 4-Cl.

Из хирального β-аминоспирта — [(2*S*)-2-амино-1,1,2-трифенилэтанола] — получен иммобилизованный на полистироле амид (*S*)-пролина **65**. Гетерогенный катализатор **65** обеспечивает высокую активность и селективность альдольной реакции между циклическими кетонами **105** и ароматическими альдегидами **106a,b** в гетерофазной системе хлороформ–вода. При использовании безводных сред, как и в случае катализатора **64c**, эффективность процесса ниже. Катализатор **65** сохраняет активность и селективность при 12-кратном применении.²³³



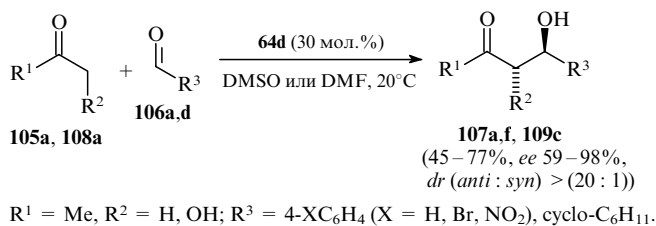
R = H, 3-NO₂, 4-OMe, 4-Me, 4-CN, 4-CF₃, 3-Cl, 4-NO₂;

X = CH₂, O, S, NBoc, CHMe.

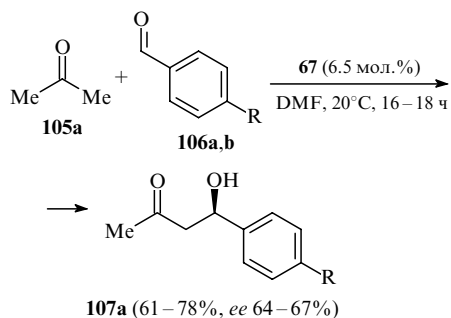
6. Органокатализаторы, иммобилизованные на других органических и неорганических полимерах

Итальянские исследователи синтезировали модифицированные формы 4-гидроксипролина **64d** (см.²²⁵) и **64e**,²²⁶ которые содержат фрагменты полиэтиленгликоля, соединенные с пирролидиновым циклом с помощью янтарной кислоты. Полученные органокатализаторы применены в межмолекулярных альдольных реакциях между кетонами (ацетоном или гидроксиацетоном) и альдегидами **106a,d**, а также во внутримолекулярной реакции аннелирования по Робинсону. Выходы и значения *ee* продуктов **107a,f** и **109c** сопоставимы с полученными в реакциях, катализируемых (*S*)-пролином (**1**). Регенерированный высаживанием диэтиловым эфиром катализатор **64d** (70–80% от введенного в реакцию) был использован в реакциях повторно с сохранением энантио-

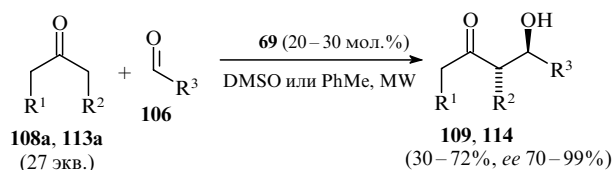
селективности и лишь незначительной потерей каталитической активности.



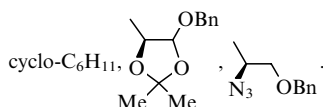
транс-4-Гидроксипролиновые фрагменты удалось присоединить к коммерчески доступным поли(пропиламмониевым) дендримерам на основе 1,4-диаминобутана с помощью диэфиров глутаровой кислоты.²³⁵ Соединение **67** на основе дендримера второго поколения, содержащего восемь свободных аминогрупп на периферии дендритной молекулы, проявляет умеренные активность и энантиоселективность в альдольной реакции между ацетоном **105a** и ароматическими альдегидами **106a,b** в ДМФА, близкую к активности и селективности пролина. Однако загрузка катализатора **67**, составляющая в пересчете на пролиновый фрагмент в его составе 50 мол.%, превышает загрузку (*S*)-пролина (**1**) в сопоставимых условиях (20 мол.%). Кроме того, не очевидна возможность регенерации катализатора **67**, хорошо растворимого в реакционной среде.



цис-4-Аминопролин был иммобилизован на мезопористом силикатном носителе MCM-41 с помощью 3-(триэтоксисилил)пропилизотионата. В присутствии гетерогенного катализатора **69** α -гидроксиацетон (**108a**)²³⁷ и защищенная форма дигидроксиацетона **113a** (см.²³⁸) взаимодействуют с ароматическими и алифатическими (включая функциональнозамещенные) альдегидами **106** в ДМСО или толуоле, в том числе в условиях микроволнового облучения (MW), образуя соответствующие альдоли **109**, **114** с умеренными выходами и хорошей диастereo- и энантиоселективностью (до *ee* 99%). В некоторых случаях наблюдалась инверсия диастереоселективности по сравнению с соответствующими реакциями, катализируемыми (*S*)-пролином (**1**) в гомоген-



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OH}, \text{R}^1-\text{R}^2 = \text{OCMe}_2\text{O}; \text{R}^3 = 4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{Pr}^i,$

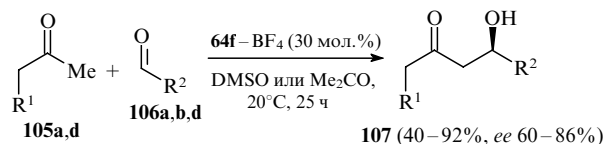


ных условиях, что объясняется влиянием твердого носителя. Катализатор **69** был использован трижды без потери активности и селективности.

в. Органокатализаторы, модифицированные ионными группами

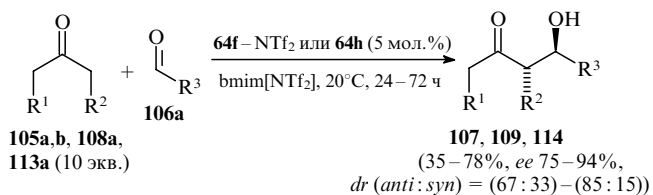
Недавно появились сообщения о синтезе и применении в альдольных реакциях органокатализаторов, включающих в молекулы фрагменты солей азотистых оснований с фторсодержащими анионами, в том числе принадлежащих к классу ионных жидкостей. Ионные катализаторы могут быть легко отделены от реагентов и продуктов за счет разной растворимости в органических растворителях. Варьируя строение катиона и аниона, можно направленно изменять растворимость катализатора в растворителях различных типов и тем самым подбирать оптимальный фазовый состав каталитической системы. Кроме того, использование ионных модифицирующих групп, как правило, позволяет достичь большей емкости (содержания каталитически активных фрагментов на единицу массы) катализатора по сравнению с аналогами, иммобилизованными на полимерных носителях.

Исследователи из Монреальского университета²²⁷ получили производное *транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролина **64f**–BF₄, содержащее в боковой цепи катион метилимидазолия, который ассоциирован с анионом BF₄[–]. Соединение **64f**–BF₄ использовано в качестве органокатализатора в альдольных реакциях между алканонами **105a,d** и альдегидами **106a,b,d** проводимыми в избытке кетона или ДМСО. При этом выходы и значения *ee* альдолей **107** несколько выше, чем в реакциях, протекающих под действием (*S*)-пролина и модифицированного ПЭГ катализатора **64e**.²²⁶ Авторы работы²²⁷ полагают, что катион 1,3-диалкилимидазолия, проявляя свойства слабой кислоты Льюиса, содействует альдольной реакции. Катализатор **64f**–BF₄ легко отделяется от реакционной массы и может быть использован четыре раза без значительного уменьшения выхода и *ee* альдоля.



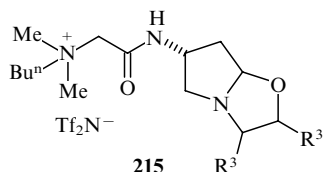
$\text{R}^1 = \text{H, Me}; \text{R}^2 = \text{XC}_6\text{H}_4\ (\text{X} = \text{H, 4-CN, 4-NHAc, 4-Br, 4-NO}_2, 2\text{-Cl}), 2\text{-нафтил, cyclo-C}_6\text{H}_{11}.$

Модифицированные ионными группами производные 4-гидроксипролина **64f**–NTf₂ и **64h** были применены как катализаторы альдольной реакции между альдегидами и кетонами в среде ионной жидкости бис(трифлил)имида 1-бутил-3-метилимидазолия (bmim[NTf₂]).²²⁸ Такое сочетание позволило уменьшить загрузку катализаторов до 5 мол.% и увеличить скорость и селективность реакции по сравнению с соответствующими превращениями, проводимыми в органическом растворителе.



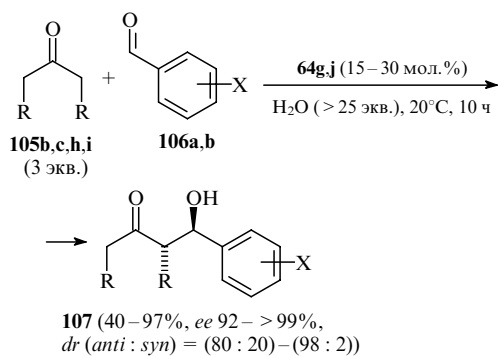
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1-\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3, \text{OCMe}_2\text{O}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OH}; \text{R}^3 = \text{XC}_6\text{H}_4\ (\text{X} = \text{H, 4-NO}_2, 4\text{-Cl}), 2\text{-нафтил}.$

Однако после регенерации система **64h**–bmim[NTf₂] теряла активность, что, возможно, объясняется «вымыванием» катализатора **64h** растворителем при экстракции альдоля и/или его превращением в оксазолидин **215** в результате побочной реакции с альдегидом **106** в ионной среде.

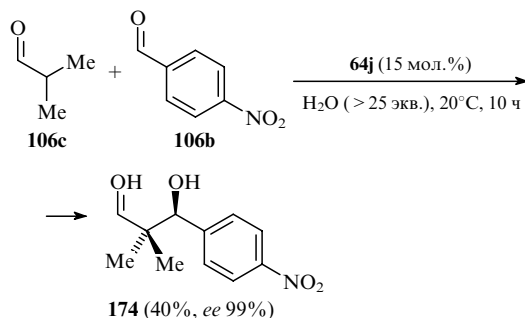


В пользу последнего предположения свидетельствует тот факт, что показатель TON, характеризующий производительность катализатора **64f**–NTf₂ (см.³⁴⁷) и его изомера *cis*-**64f**–NTf₂ (см.³⁴⁸) в реакции между циклогексаноном (**105b**) и 4-нитробензальдегидом (**106b**), возрастает с 17 до 930 при проведении этого взаимодействия в избытке кетона в присутствии небольшого (1–2 экв.) количества воды, подавляющей побочный процесс.³⁴⁹ Для эффективного протекания реакции достаточно 0.1 мол.% катализатора *cis*-**64f**–NTf₂, причем последний может быть использован трижды без снижения выхода и значения *ee* альдоля **107b**.

Нами установлено, что продлить срок службы аминокислотных катализаторов, модифицированных фрагментами ионных жидкостей, в водной среде при сохранении и даже некотором увеличении диастерео- и энантиоселективности катализируемых ими альдольных реакций позволяет введение в их молекулы длинноцепных алкильных групп. Так, весьма эффективными и селективными катализаторами альдольных реакций между циклическими кетонами **105b,c,h,i** (3 экв.) и ароматическими альдегидами **106a,b** в водной среде (≥ 25 экв. H₂O) оказались амфифильные пролинсодержащие соли имидазолия **64g** (см.²²⁹) и пиридиния **64j**.²⁴⁰ В качестве доноров в предложенных условиях можно использовать и разветвленные алифатические альдегиды, например соединение **106c**.

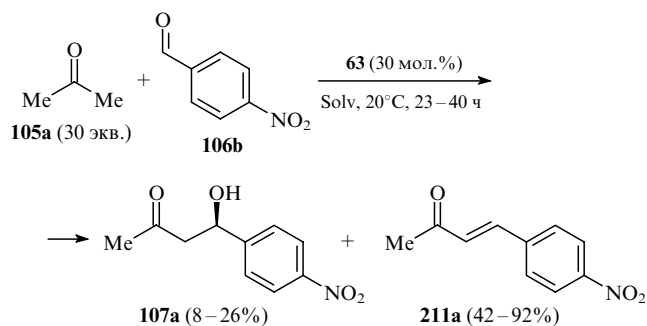


R–R = (CH₂)₂, (CH₂)₃, CH₂OCH₂, CH₂SCH₂;
X = H, 4-NO₂, 4-CN, 4-CO₂Me, 4-OMe, 3-OPh.

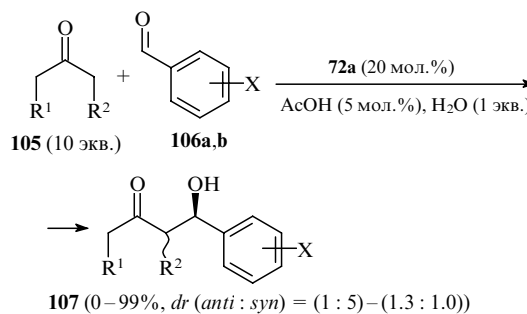


По-видимому, катализаторы **64g,j**, содержащие наряду с гидрофильным ионным фрагментом липофильную алкильную группу, располагаются в условиях реакции на границе раздела фаз вода–органический растворитель, где и происходит каталитическое превращение. Соединение **64g** сохраняло каталитические свойства по меньшей мере в пяти, а соединение **64j** — в восьми реакционных циклах. Указанные циклические кетоны взаимодействуют с ароматическими альдегидами **106a,b** и в присутствии иммобилизованных производных серина и треонина **71a,b** (см. раздел IV.3), однако показатели конверсии (84–89%), диастерео- (*dr*(*anti* : *syn*) = (87 : 13)–(90 : 10)) и энантиоселективности (*ee* 91–97%) при этом несколько ниже.²⁴⁰

Катализ альдольной реакции производными пролина и пирролидина, модифицированными ионными фрагментами по положению 2 гетероцикла, обычно дает менее впечатляющие результаты. Так, в присутствии амида пролина **63**, содержащего катионный фрагмент в амидной части молекулы, взаимодействие ацетона (**105a**) с 4-нитробензальдегидом (**106b**) приводит главным образом к снону **211a**. Регенерированный катализатор **63** был использован в семи реакционных циклах.²²¹



Китайские исследователи синтезировали и протестировали в альдольной реакции между кетонами **105** и альдегидами **106**, которую проводили в избытке кетона, ряд хиральных производных пирролидина, содержащих фрагменты солей имидазолия. Лучшим среди изученных катализаторов оказалось соединение **72a** (20 мол.%) в сочетании с AcOH (5 мол.%), при этом реакцию проводили в присутствии небольшого количества воды (1 экв.).²⁴¹

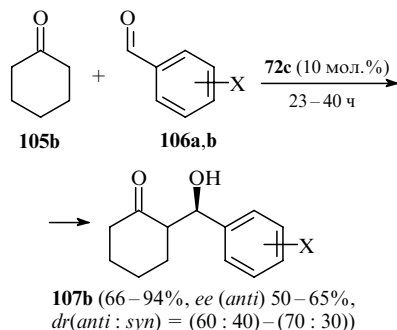


R¹ = H; R² = H, Me, Buⁿ, OBn; R¹ = R² = H, Me;
R¹–R² = (CH₂)_n (n = 2–5); X = 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl, 2-Br, 4-OH, 4-Ph.

Значения диастерео- (*dr*(*anti* : *syn*) = (1 : 5)–(1.3 : 1.0)) и энантиоселективности (*ee* 5–63%) превращений были невысокими, что авторы работы²⁴¹ объясняют влиянием катиона имидазолия. Как и при катализе амидом **63**, наряду с альдолями **107** образуется значительное количество α,β-снонов **211**. В то же время катализатор **72a** продемонстрировал хорошую устойчивость в условиях реакции и был исполь-

зован шесть раз, при этом его активность уменьшилась незначительно.

Повысить диастерео- и энантиоселективность реакции между циклогексаноном (**105b**) и ароматическими альдегидами **106a,b** позволяет применение катализатора **72c**, содержащего в качестве противоиона анион фталевой кислоты.²⁴²



X = 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-CN.

VIII. Заключение

Представленный в настоящем обзоре материал позволяет заключить, что асимметрический органический катализ, в том числе катализ распространенной в природе и широко применяемой в синтезах альдольной реакции, является новым, перспективным и бурно развивающимся направлением современной органической химии. Под действием органокализаторов можно в простых экспериментальных условиях синтезировать из доступных ахиральных предшественников сложные асимметрические органические соединения, имеющие высокую энантиомерную чистоту. В органокализаторную альдольную реакцию вступают разнообразные карбонильные соединения, в том числе функциональнозамещенные, и производные активированных карбоновых кислот, способные образовывать енаминные интермедиаты с катализаторами, содержащими аминогруппы. Участвующие во взаимодействии карбонильные группы могут принадлежать как одной молекуле (внутримолекулярные реакции), так и молекулам различных соединений (межмолекулярные реакции). В некоторых случаях органокализаторные альдольные реакции интегрированы в последовательность тандемных превращений, протекающих в присутствии общего катализатора. Варьирование природы органокализатора позволяет эффективно управлять скоростью и регионаправленностью реакций, обеспечивая получение альдолей требуемого строения. Имобилизованные органокализаторы могут найти применение в новых безвредных для окружающей среды химических технологиях, удовлетворяющих требованиям «зеленой химии».

Рассмотренный в настоящем обзоре материал посвящен главным образом реагентам и органокализаторам, применяемым в асимметрической альдольной реакции. Остались практически незатронутыми чрезвычайно важные вопросы о влиянии среды и условий проведения реакции, о ее применении для получения природных и синтетических биологически активных веществ, которые мы планируем осветить в отдельном обзоре. Кроме того, за рамками разделов I–VII остались статьи, опубликованные в период подготовки рукописи к печати, в том числе прекрасный обзор³⁵⁰, посвященный достижениям органокализа, статьи, в которых описаны особенности механизма катализируемых пролином внутримолекулярных альдольных реакций,³⁵¹ применение новых типов природных³⁵² и синтетических,³⁵³ в том числе

имобилизованных,³⁵⁴ органокализаторов, органокализаторный синтез хиральных 4-гидроксibenзотиопиранов³⁵⁵ и ряд других.

Тем не менее мы надеемся, что проведенный анализ органокализаторных асимметрических альдольных реакций заинтересует специалистов в области органического синтеза и катализа, химии природных соединений, «зеленой химии» и стимулирует развитие в России этой увлекательной и многообещающей области исследований.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №№ 09-03-12164-офи-м, 09-03-00384-а, 08-03-00659-а, 08-03-92505-НЦНИЛ-а, 08-03-91308-ИНД-а).

Литература

1. S.Pizzarello, A.L.Weber. *Science*, **303**, 1151 (2004)
2. A.Dondoni, A.Massi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4638 (2008)
3. A.Berkessel, H.Gröger. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Application in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. P. 435
4. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*. (Ed. P.I.Dalko). Wiley-VCH, Weinheim, 2007. P. 536
5. S.Mukherjee, J.W.Yang, S.Hoffman, B.List. *Chem. Rev.*, **107**, 5471 (2007)
6. G.Guillena, C.Nájera, D.J.Ramón. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2249 (2007)
7. H.Pellissier. *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007)
8. W.Ostwald. *Z. Phys. Chem.*, **32**, 509 (1900)
9. W.Marckwald. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **37**, 349 (1904)
10. G.Bredig, K.Fajans. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **41**, 752 (1908)
11. G.Bredig, P.S.Fiske. *Biochem. Z.*, **46**, 7 (1912)
12. M.M.Vavon, P.Peignier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **45**, 293 (1929)
13. R.Wegler. *Liebigs Ann. Chem.*, **498**, 62 (1932)
14. H.Pracejus. *Liebigs Ann. Chem.*, **634**, 9 (1960)
15. H.D.Dakin. *J. Biol. Chem.*, **7**, 49 (1909)
16. B.Lukowczyk. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **8**, 372 (1959)
17. U.Eder, G.Sauer, R.Wiechert. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971)
18. Пат. 2014757 Германия; *Chem. Abstr.*, **76**, 14180 (1972)
19. Пат. 2102623 Германия; *Chem. Abstr.*, **76**, 59072 (1972)
20. S.Kwiatkowska, A.Syed, C.P.Brock, D.C.Watt. *Synthesis*, 818 (1989)
21. A.Przeździecka, W.Stephanenko, J.Wicha. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1589 (1999)
22. D.Rajagopal, R.Narayanan, S.Swaminathan. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4887 (2001)
23. S.J.Danishefsky, J.J.Masters, W.B.Young, J.T.Link, L.B.Snyder, T.V.Magee, D.K.Jung, R.C.A.Isaacs, W.G.Bornmann, C.A.Alaimo, C.A.Coburn, M.J.Di Grandi. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2843 (1996)
24. R.M.de Figueiredo, M.Christmann. *Eur. J. Org. Chem.*, 2575 (2007)
25. B.List, R.A.Lerner, C.F.Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000)
26. *Handbook of Green Chemistry and Technology*. (Eds J.Clark, D.Macquarrie). Blackwell, Oxford, 2002
27. C.F.Barbas III. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 42 (2008)
28. L.J.Whalen, C.-H.Wong. *Aldrichim. Acta*, **39**, 63 (2006)
29. C.Marquez, J.O.Metzger. *Chem. Commun.*, 1539 (2006)
30. B.List, L.Hoang, H.J.Martin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 5839 (2004)
31. F.R.Clemente, K.N.Houk. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 5766 (2004)
32. F.R.Clemente, K.N.Houk. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11294 (2005)
33. L.Hoang, S.Bahmanyar, K.N.Houk, B.List. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 16 (2003)
34. B.List. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 548 (2004)

35. C.Allemand, R.Gordillo, F.R.Clemente, P.H.-Y.Cheong, K.N.Houk. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 558 (2004)
36. M.Klussmann, A.J.P.Write, A.Armstrong, D.G.Blackmond. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 7985 (2006)
37. M.Klussmann, S.P.Mathew, H.Iwamura, D.H.Wells Jr., A.Armstrong, D.G.Blackmond. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 7989 (2006)
38. S.Bahmanyar, K.N.Houk. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 12911 (2001)
39. M.Klussmann, H.Iwamura, S.P.Mathew, D.H.Wells Jr., U.Pandia, A.Armstrong, D.G.Blackmond. *Nature (London)*, **441**, 621 (2006)
40. M.Arnó, L.R.Domingo. *Theor. Chem. Acc.*, **108**, 232 (2002)
41. M.Arnó, R.J.Zaragoza, L.R.Domingo. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 2764 (2005)
42. C.R.Corbil, S.Thielges, J.A.Schwartzentruber, N.Moitessier. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 2635 (2008)
43. C.Agami, J.Levisalles, C.J.Puchot. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 441 (1985)
44. C.Agami, C.Puchot, H.Sevestre. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1501 (1986)
45. C.Agami, C.Puchot. *J. Mol. Catal.*, **38**, 341 (1986)
46. C.Puchot, O.Samuel, E.Dunach, S.Zhao, C.Agami, H.B.Kagan. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2353 (1986)
47. P.H.-Y.Cheong, K.N.Houk, J.S.Warrier, S.Hanessian. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1111 (2004)
48. P.H.Y.Cheong, K.N.Houk. *Synthesis*, 1533 (2005)
49. S.Bahmanyar, K.N.Houk, H.J.Martin, B.List. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2475 (2003)
50. A.Bassan, W.Zou, E.Reyes, F.Himo, A.Córdova. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 7028 (2005)
51. C.B.Shinisha, R.B.Sunoj. *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 1287 (2007)
52. D.Seebach, A.K.Beck, D.M.Badline, M.Limbach, A.Eschenmoser, A.M.Treasurywala, R.Hobi, W.Prikoszovich, B.Linder. *Helv. Chim. Acta*, **90**, 425 (2007)
53. Y.Hayashi, M.Matzuzawa, J.Yamaguchi, S.Yonehara, Y.Matsumoto, M.Shoji, D.Hashizume, H.Koshino. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 4593 (2006)
54. F.J.S.Duarte, E.J.Cabrita, G.Frenking, A.G.Santos. *Eur. J. Org. Chem.*, 3397 (2008)
55. R.M.Kellogg. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 494 (2007)
56. C.L.Chandler, B.List. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 6737 (2008)
57. A.Córdova, W.Zou, I.Ibrahim, E.Reyes, M.Engqvist, W.-W.Liao. *Chem. Commun.*, 3586 (2005)
58. S.J.Danishefsky, P.Cain. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4975 (1976)
59. C.Agami, F.Meynier, C.Puchot. *Tetrahedron*, **40**, 1031 (1984)
60. M.Amedjkouh. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1411 (2005)
61. T.Nagamine, K.Inomata, Y.Endo, L.A.Paquette. *J. Org. Chem.*, **72**, 123 (2007)
62. Z.Jiang, Z.Liang, X.Wu, Y.Lu. *Chem. Commun.*, 2801 (2006)
63. M.Amedjkouh. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 390 (2007)
64. Y.-Y.Peng, S.-J.Peng, Q.-P.Ding, Q.Wang, J.-P.Cheng. *Chin. J. Chem.*, **25**, 356 (2007)
65. M.Lombardo, S.Easwar, F.Pasi, C.Trombini, D.D.Dhavale. *Tetrahedron*, **64**, 9203 (2008)
66. P.Dziedzic, W.Zou, I.Ibrahim, H.Sundén, A.Córdova. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 6657 (2006)
67. S.S.V.Ramasasthy, H.Zhang, F.Tanaka, C.F.Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 288 (2007)
68. A.Córdova, W.Zou, P.Dziedzic, I.Ibrahim, E.Reyes, Y.Xu. *Chem. – Eur. J.*, **12**, 5383 (2006)
69. Y.Hayashi, T.Itoh, N.Nagae, M.Ohkubo, H.Ishikawa. *Synlett*, 1565 (2008)
70. L.-W.Xu, Y.Lu. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 2047 (2008)
71. K.Sakthivel, W.Notz, T.Bui, C.F.Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5260 (2001)
72. R.Dodda, C.-G.Zhao. *Org. Lett.*, **8**, 4911 (2006)
73. L.He, Z.Tang, L.-F.Cun, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, L.-Z.Gong. *Tetrahedron*, **62**, 346 (2006)
74. S.Tanimori, T.Naka, M.Kirihata. *Synth. Commun.*, **34**, 4043 (2004)
75. Y.-Q.Fu, Z.-C.Li, L.-N.Ding, J.-C.Tao, S.-H.Zhang, M.-S.Tang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 3351 (2006)
76. S.Sathapornvajara, T.Vilaivan. *Tetrahedron*, **63**, 10253 (2007)
77. Z.Tang, F.Jiang, X.Cui, L.-Z.Gong, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, Y.-D.Wu. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 5755 (2004)
78. Z.Tang, L.-F.Cun, X.Cui, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, L.-Z.Gong. *Org. Lett.*, **8**, 1263 (2006)
79. S.S.Chimni, D.Mahajan. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 2108 (2006)
80. S.S.Chimni, D.Mahajan, V.V.S.Babu. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5617 (2005)
81. M.R.Vishnumaya, S.K.Ginotra, V.K.Singh. *Org. Lett.*, **8**, 4097 (2006)
82. Z.Tang, F.Jiang, L.-T.Yu, X.Cui, L.-Z.Gong, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, Y.-D.Wu. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5262 (2003)
83. Z.Tang, Z.-H.Yang, X.-H.Chen, L.-F.Cun, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, L.-Z.Gong. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9285 (2005)
84. R.S.Schwab, F.Z.Galetto, J.B.Azeredo, A.L.Braga, D.S.Lüdtke, M.W.Paixão. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5094 (2008)
85. C.Wang, Y.Jiang, X.-X.Zhang, Y.Huang, B.-G.Li, G.-L.Zhang. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4281 (2007)
86. A.Russo, G.Botta, A.Lattanzi. *Synlett*, 795 (2007)
87. A.Russo, G.Botta, A.Lattanzi. *Tetrahedron*, **63**, 11886 (2007)
88. A.Tsutsui, H.Takeda, M.Kimura, T.Fujimoto, T.Machinami. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 5213 (2007)
89. G.L.Puleo, M.Masi, A.Iuliano. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1364 (2007)
90. G.L.Puleo, A.Iuliano. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2894 (2007)
91. J.-F.Zheng, Y.-X.Li, S.-Q.Zhang, S.-T.Yang, X.-M.Wang, Y.-Z.Wang, J.Bai, F.-A.Liu. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7793 (2006)
92. J.-R.Chen, X.-L.An, X.-Y.Zhu, X.-F.Wang, W.-J.Xiao. *J. Org. Chem.*, **73**, 6006 (2008)
93. S.Doherty, J.G.Knight, A.McRae, R.W.Harrington, W.Clegg. *Eur. J. Org. Chem.*, 1759 (2008)
94. Z.-X.Xu, G.-K.Li, C.-F.Chen, Z.-T.Huang. *Tetrahedron*, **64**, 8668 (2008)
95. J.-R.Chen, H.-H.Lu, X.-Y.Li, L.Cheng, J.Wan, W.-J.Xiao. *Org. Lett.*, **7**, 4543 (2005)
96. J.-R.Chen, X.-Y.Li, X.-N.Xing, W.-J.Xiao. *J. Org. Chem.*, **71**, 8198 (2006)
97. A.S.Kucherenko, D.E.Siyutkin, V.O.Muraviev, M.I.Struchkova, S.G.Zlotin. *Mendeleev Commun.*, **17**, 277 (2007)
98. A.C.Кучеренко, Д.Е.Сюткин, С.Г.Злотин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 578 (2008)
99. S.Samanta, J.Liu, R.Dodda, C.-G.Zhao. *Org. Lett.*, **7**, 5321 (2005)
100. F.Wang, Y.Xiong, X.Liu, X.Feng. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 2665 (2007)
101. J.-R.Chen, X.-P.Liu, X.-Y.Zhu, L.Li, Y.-F.Qiao, J.-M.Zhang, W.-J.Xiao. *Tetrahedron*, **63**, 10437 (2007)
102. S.Gandhi, V.K.Singh. *J. Org. Chem.*, **73**, 9411 (2008)
103. D.Gryko, B.Kowalczyk, L.Zawadzki. *Synlett*, 1059 (2006)
104. G.Guillena, M.C.Hita, C.Najera. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 729 (2006)
105. S.Guizzetti, M.Benaglia, L.Pignataro, A.Puglisi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 2754 (2006)
106. G.Guillena, M.C.Hita, C.Nájera, S.F.Viózquez. *J. Org. Chem.*, **73**, 5933 (2008)
107. M.Jiang, S.-F.Zhu, Y.Yang, L.-Z.Gong, X.-G.Zhou, Q.-L.Zhou. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 384 (2006)
108. Y.Xiong, F.Wang, S.Dong, X.Liu, X.Feng. *Synlett*, 73 (2008)
109. C.Cheng, J.Sun, C.Wang, Y.Zhang, S.Wei, F.Jiang, Y.Wu. *Chem. Commun.*, 215 (2006)
110. D.Gryko, R.Lipiński. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 1948 (2005)
111. D.Gryko, R.Lipiński. *Eur. J. Org. Chem.*, 3864 (2006)
112. J.Kofoed, J.Nielsen, J.-L.Reymond. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2445 (2003)
113. L.-X.Shi, Q.Sun, Z.-M.Ge, Y.-Q.Zhu, T.-M.Chen, R.-T.Li. *Synlett*, 2215 (2004)
114. H.J.Martin, B.List. *Synlett*, 1901 (2003)

115. Z.Tang, Z.-H.Yang, L.-F.Cun, L.-Z.Gong, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang. *Org. Lett.*, **6**, 2285 (2004)
116. M.Lei, L.Shi, G.Li, S.Chen, W.Fang, Z.Ge, T.Cheng, R.Li. *Tetrahedron*, **63**, 7892 (2007)
117. F.Chen, S.Huang, H.Zhang, F.Liu, Y.Peng. *Tetrahedron*, **64**, 9585 (2008)
118. P.Krattiger, R.Kovasy, J.D.Revell, S.Ivan, H.Wennemers. *Org. Lett.*, **7**, 1101 (2005)
119. G.Luppi, P.G.Cozzi, M.Monari, B.Kaptein, Q.B.Broxterman, C.Tomasini. *J. Org. Chem.*, **70**, 7418 (2005)
120. E.Bellis, K.Vasilatou, G.Kokotos. *Synthesis*, 2407 (2005)
121. A.J.A.Cobb, D.M.Shaw, D.A.Longbottom, J.B.Gold, S.V.Ley. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 84 (2005)
122. F.Silva, M.Sawicki, V.Gouverneur. *Org. Lett.*, **8**, 5417 (2006)
123. A.M.Bernard, A.Frongia, P.P.Piras, F.Secci, M.Spiga. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3037 (2008)
124. A.Berkessel, B.Koch, J.Lex. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1141 (2004)
125. H.Yang, R.G.Carter. *Org. Lett.*, **10**, 4649 (2008)
126. Y.Wu, Y.Zhang, M.Yu, G.Zhao, S.Wang. *Org. Lett.*, **8**, 4417 (2006)
127. S.Aratake, T.Itoh, T.Okano, N.Nagae, T.Sumiya, M.Shoji, Y.Hayashi. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 10246 (2007)
128. M.Meciarova, S.Toma, A.Berkessel, B.Koch. *Lett. Org. Chem.*, **3**, 437 (2006)
129. S.Nakamura, N.Hara, H.Nakashima, K.Kubo, N.Shibata, T.Toru. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 8079 (2008)
130. Y.-H.Liu, Y.-W.Zhang, Y.-P.Ding, Z.-X.Shen, X.-Q.Luo. *Chin. J. Chem.*, **23**, 634 (2005)
131. J.Huang, X.Zhang, D.W.Armstrong. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 9073 (2007)
132. Y.Hayashi, S.Aratake, T.Okano, J.Takahashi, T.Sumiya, M.Shoji. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 5527 (2006)
133. F.Fache, O.Piva. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 139 (2003)
134. Z.Shen, W.Chen, H.Jiang, Y.Ding, X.Luo, Y.Zhang. *Chirality*, **17**, 119 (2005)
135. E.Bellis, G.Kokotos. *Tetrahedron*, **61**, 8669 (2005)
136. Y.Hayashi, T.Sumiya, J.Takahashi, H.Gotoh, T.Urushima, M.Shoji. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 958 (2006)
137. K.Inomata, M.Barragué, L.A.Paquette. *J. Org. Chem.*, **70**, 533 (2005)
138. D.Zhang, C.Yuan. *Tetrahedron*, **64**, 2480 (2008)
139. Y.-Q.Fu, Y.-J.An, W.-M.Liu, Z.-C.Li, G.Zhang, J.-C.Tao. *Catal. Lett.*, **124**, 397 (2008)
140. N.Itagaki, M.Kimura, T.Sugahara, Y.Iwabuchi. *Org. Lett.*, **7**, 4185 (2005)
141. J.Jiang, L.He, S.-W.Luo, L.-F.Cun, L.-Z.Gong. *Chem. Commun.*, 736 (2007)
142. L.He, J.Jiang, Z.Tang, X.Cui, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, L.-Z.Gong. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 265 (2007)
143. J.-F.Zhao, L.He, J.Jiang, Z.Tang, L.-F.Cun, L.-Z.Gong. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3372 (2008)
144. Z.-H.Tzeng, H.-Y.Chen, C.-T.Huang, K.Chen. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4134 (2008)
145. R.Dodda, C.-G.Zhao. *Synlett*, 1605 (2007)
146. Y.Yoshitomi, K.Makino, Y.Hamada. *Org. Lett.*, **9**, 2457 (2007)
147. Q.Gu, X.F.Wang, L.Wang, X.Y.Wu, Q.L.Zhou. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 1537 (2006)
148. X.Tang, B.Liegault, J.L.Renaud, C.Bruneau. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 2187 (2006)
149. L.Gu, M.Yu, X.Wu, Y.Zhang, G.Zhao. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 2223 (2006)
150. Y.Wang, S.Wei, J.Sun. *Synlett*, 3319 (2006)
151. J.Pandey, N.Dwivedi, N.Singh, A.K.Srivastava, A.Tamarkar, R.P.Tripathi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 1321 (2007)
152. Y.-C.Teo. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1155 (2007)
153. Y.-C.Teo, G.-L.Chua. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4235 (2008)
154. X.Wu, Z.Jiang, H.-M.Shen, Y.Lu. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 812 (2007)
155. S.S.V.Ramasastri, K.Albertshofer, N.Utsumi, F.Tanaka, C.F.Barbas III. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 5572 (2007)
156. N.Utsumi, M.Imai, F.Tanaka, S.S.V.Ramasastri, C.F.Barbas III. *Org. Lett.*, **9**, 3445 (2007)
157. X.-Y.Xu, Y.-Z.Wang, L.-Z.Gong. *Org. Lett.*, **9**, 4247 (2007)
158. M.-K.Zhu, X.-Y.Xu, L.-Z.Gong. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1390 (2008)
159. S.S.V.Ramasastri, K.Albertshofer, N.Utsumi, C.F.Barbas III. *Org. Lett.*, **10**, 1621 (2008)
160. J.Liu, Z.Yang, Z.Wang, F.Wang, X.Chen, X.Liu, X.Feng, Z.Su, C.Hu. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 5654 (2008)
161. W.Zou, I.Ibrahim, P.Dziedzic, H.Sundén, A.Córdova. *Chem. Commun.*, 4946 (2005)
162. S.V.Tsogoeva, S.Wei. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1947 (2005)
163. T.Wakabayashi, K.Watanabe, Y.Kato. *Synth. Commun.*, **7**, 239 (1977)
164. P.Buchsachacher, J.M.Cassal, A.Fuerst, W.Meier. *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2747 (1977)
165. M.Limbach. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3843 (2006)
166. S.G.Davies, R.L.Sheppard, A.D.Smith, J.E.Thomson. *Chem. Commun.*, 3802 (2005)
167. N.Dwivedi, S.S.Bisht, R.P.Tripathi. *Carbohydr. Res.*, **341**, 2737 (2006)
168. G.Zhong, J.Fan, C.F.Barbas III. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5681 (2004)
169. Y.Hayashi, T.Itoh, S.Aratake, H.Oshikawa. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 2082 (2008)
170. B.Alcaide, P.Almendros. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4632 (2008)
171. H.Sundén, R.Rios, I.Ibrahim, G.-L.Zhao, L.Eriksson, A.Córdova. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 827 (2007)
172. B.-C.Hong, R.Y.Nimje, A.A.Sadani, J.-H.Liao. *Org. Lett.*, **10**, 2345 (2008)
173. J.Franzen, M.Marigo, D.Fielenbach, T.C.Wabnitz, A.Kjærsgaard, K.A.Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 18296 (2005)
174. H.Li, J.Wang, H.Xie, L.Zu, W.Jiang, E.N.Duesler, W.Wang. *Org. Lett.*, **9**, 965 (2007)
175. A.Mielgo, C.Palomo. *Chem. Asian J.*, **3**, 922 (2008)
176. C.Palomo, A.Mielgo. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 7876 (2006)
177. S.Luo, H.Xu, J.Li, L.Zhang, X.Mi, X.Zhenga, J.-P.Cheng. *Tetrahedron*, **63**, 11307 (2007)
178. N.Mase, Y.Nakai, N.Ohara, H.Yoda, K.Takabe, F.Tanaka, C.F.Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 734 (2006)
179. P.Dambruoso, A.Massi, A.Dondoni. *Org. Lett.*, **7**, 4657 (2005)
180. S.Luo, J.Li, L.Zhang, H.Xu, J.-P.Cheng. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 1273 (2008)
181. W.Wang, H.Li, J.Wang. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5077 (2005)
182. K.Mei, S.Zhang, S.He, P.Li, M.Jin, F.Xue, G.Luo, H.Zhang, L.Song, W.Duan, W.Wang. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2681 (2008)
183. L.Zu, J.Wang, H.Li, W.Wang. *Org. Lett.*, **8**, 3077 (2006)
184. L.Zu, H.Xie, H.Li, J.Wang, W.Wang. *Org. Lett.*, **10**, 1211 (2008)
185. P.Dinér, M.Amedjkouh. *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2091 (2006)
186. Q.Tao, G.Tang, K.Lin, Y.-F.Zhao. *Chirality*, **20**, 833 (2008)
187. K.Arnold, A.S.Batsanov, B.Davies, C.Grosjean, T.Schütz, A.Whiting, K.Zawatzky. *Chem. Commun.*, 3879 (2008)
188. A.Hartikka, P.I.Arvidsson. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 1831 (2004)
189. D.E.Ward, V.Jheengut, G.E.Beye. *J. Org. Chem.*, **71**, 8989 (2006)
190. E.Lacoste, Y.Landais, K.Schenk, J.-B.Verlhac, J.-M.Vincent. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8035 (2004)
191. J.-M.Vincent, C.Margottin, M.Berlande, D.Cavagnat, T.Buffeteau, Y.Landais. *Chem. Commun.*, 4782 (2007)
192. T.J.Dickerson, K.D.Janda. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3220 (2002)
193. S.Chandrasekhar, B.Tiwari, B.B.Parida, C.R.Reddy. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 495 (2008)
194. S.-T.Tong, P.W.R.Harris, D.Barker, M.A.Brimble. *Eur. J. Org. Chem.*, 164 (2008)

195. T.Kano, J.Takai, O.Tokuda, K.Maruoka. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 3055 (2005)
196. T.Kano, O.Tokuda, J.Takai, K.Maruoka. *Chem. Asian J.*, **1**–2, 210 (2006)
197. T.Kano, Y.Yamaguchi, Y.Tanaka, K.Maruoka. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 1738 (2007)
198. T.Kano, O.Tokuda, K.Maruoka. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7423 (2006)
199. S.Luo, H.Xu, J.Li, L.Zhang, J.-P.Cheng. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 3074 (2007)
200. S.Luo, H.Xu, L.Zhang, J.Li, J.-P.Cheng. *Org. Lett.*, **10**, 653 (2008)
201. S.Luo, H.Xu, L.Chen, J.-P.Cheng. *Org. Lett.*, **10**, 1775 (2008)
202. L.Zu, H.Xie, H.Li, J.Wang, W.Jiang, W.Wang. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 1882 (2007)
203. L.Li, E.G.Klauber, D.Seidel. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12248 (2008)
204. X.Yu, W.Wang. *Chem. Asian J.*, **3**, 516 (2008)
205. B.-L.Zheng, Q.-Z.Liu, C.-S.Guo, X.-L.Wang, L.He. *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 2913 (2007)
206. J.Zhou, V.Wakchaure, P.Kraft, B.List. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 7656 (2008)
207. L.Zu, J.Wang, H.Li, H.Xie, W.Jiang, W.Wang. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1036 (2007)
208. A.V.Malkov, M.A.Kabeshov, M.Bella, O.Kysilka, D.A.Malyshev, K.Pluhackova, P.Kocovsky. *Org. Lett.*, **9**, 5473 (2007)
209. D.Enders, J.Gries. *Synthesis*, 3508 (2005)
210. I.K.Mangion, A.B.Northrup, D.W.C.MacMillan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 6722 (2004)
211. T.Kanger, K.Kriis, M.Laars, T.Kailas, A.-M.Müürisepp, T.Pehk, M.Lopp. *J. Org. Chem.*, **72**, 5168 (2007)
212. K.Kriis, T.Kanger, M.Laars, T.Kailas, A.-M.Müürisepp, T.Pehk, M.Lopp. *Synlett*, 1699 (2006)
213. S.Salzer-Mossé, M.Laars, K.Kriis, T.Kanger, A.Alexakis. *Synthesis*, 1729 (2007)
214. M.Laars, K.Kriis, T.Kailas, A.-M.Müürisepp, T.Pehk, T.Kanger, M.Lopp. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 641 (2008)
215. C.Isart, J.Bures, J.Vilarrasa. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5414 (2008)
216. S.Ogawa, N.Shibata, J.Inagaki, S.Nakamura, T.Toru, M.Shiro. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 8666 (2007)
217. M.Gruttadauria, F.Giacalone, R.Noto. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1666 (2008)
218. G.Szollósi, G.London, L.Balapiri, C.Somlai, M.Bartok. *Chirality*, **15**, 90 (2003)
219. M.R.M.Andreae, A.P.Davis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 2487 (2005)
220. K.Akagawa, S.Sakamoto, K.Kudo. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8185 (2005)
221. S.-D.Yang, L.-Y.Wu, Z.-Y.Yan, Z.-L.Pan, Y.-M.Liang. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **268**, 107 (2007)
222. K.Kondo, T.Yamano, K.Takemoto. *Macromol. Chem.*, **186**, 1781 (1985)
223. D.Font, C.Jimeno, M.A.Pericás. *Org. Lett.*, **8**, 4653 (2006)
224. F.Giacalone, M.Gruttadauria, A.M.Marculescu, R.Noto. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 255 (2007)
225. M.Benaglia, G.Celentano, F.Cozzi. *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 171 (2001)
226. M.Benaglia, M.Cinquini, F.Cozzi, A.Puglisi, G.Celentano. *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 533 (2002)
227. W.Miao, T.H.Chan. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1711 (2006)
228. M.Lombardo, F.Pasi, S.Easwar, C.Trombini. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 2061 (2007)
229. D.E.Siyutkin, A.S.Kucherenko, M.I.Struchkova, S.G.Zlotin. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1212 (2008)
230. L.Zhou, L.Wang. *Chem. Lett.*, **36**, 628 (2007)
231. T.Welton. *Chem. Rev.*, **99**, 2071 (1999)
232. *Ionic Liquids in Synthesis*. (Eds P.Wasserscheid, T.Welton). Wiley-VCH, Weinheim, 2003
233. M.Gruttadauria, F.Giacalone, A.M.Marculescu, R.Noto. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1397 (2008)
234. T.Kehat, M.Portnoy. *Chem. Commun.*, 2823 (2007)
235. E.Bellis, G.Kokotos. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **241**, 166 (2005)
236. Y.-X.Liu, Y.-N.Sun, H.-H.Tan, W.Liu, J.-C.Tao. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2649 (2007)
237. F.Calderón, R.Fernández, F.Sánchez, A.Fernández-Mayoralas. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 1395 (2005)
238. A.Fernández-Mayoralas, E.G.Doyagüez, F.Calderón, F.Sánchez. *J. Org. Chem.*, **72**, 9353 (2007)
239. D.Font, S.Sayalero, A.Bastero, C.Jimeno, M.A.Pericás. *Org. Lett.*, **10**, 337 (2008)
240. D.E.Siyutkin, A.S.Kucherenko, S.G.Zlotin. *Tetrahedron*, **65**, 1366 (2009)
241. S.Luo, X.Mi, L.Zhang, S.Liu, H.Xu, J.-P.Cheng. *Tetrahedron*, **63**, 1923 (2007)
242. L.Zhang, S.Luo, X.Mi, S.Liu, Y.Qiao, H.Xu, J.-P.Cheng. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 567 (2008)
243. Z.G.Hajos, D.R.Parrish. *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974)
244. Z.G.Hajos, D.R.Parrish. In *Organic Synthesis. Collective Volume 7*. (Ed. J.P.Freeman). Wiley, New York, 1990. P. 363
245. J.E.Baldwin, M.J.Lusch. *Tetrahedron*, **38**, 2939 (1982)
246. P.Buchsacher, A.Furst, J.Gutzwiller. In *Organic Synthesis. Collective Volume 7*. (Ed. J.P.Freeman). Wiley, New York, 1990. P. 368
247. L.F.Tietze, J.Utecht. *Synthesis*, 927 (1993)
248. C.Agami, J.Levisalles, H.Sevestre. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 418 (1984)
249. C.Agami, N.Platzer, C.Puchot, H.Sevestre. *Tetrahedron*, **43**, 1091 (1987)
250. D.Enders, O.Niemeier, L.Straver. *Synlett*, 3399 (2006)
251. Y.Hayashi, H.Sekizawa, J.Yamaguchi, H.Gotoh. *J. Org. Chem.*, **72**, 6493 (2007)
252. C.Pidathala, L.Hoang, N.Vignola, B.List. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 2785 (2003)
253. B.List. In *Modern Aldol Reactions. Vol. 1*. (Ed. R.Mahrwald). Wiley-VCH, Weinheim, 2004. P. 161
254. T.Bui, C.F.Barbas III. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6951 (2000)
255. D.Gryko. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1377 (2005)
256. H.Li, J.Wang, T.E.Nunu, L.Zu, W.Jiang, S.Wei, W.Wang. *Chem. Commun.*, 507 (2007)
257. W.Wang, H.Li, J.Wang, L.Zu. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 10354 (2006)
258. W.Notz, B.List. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7386 (2000)
259. B.List, P.Pojarliev, C.Castello. *Org. Lett.*, **3**, 573 (2001)
260. S.Chercheja, P.Eilbracht. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 1897 (2007)
261. S.Chandrasekhar, Ch.Narsihmulu, N.R.Reddy, S.S.Sultana. *Chem. Commun.*, 2450 (2004)
262. S.Chandrasekhar, N.D.Reddy, S.S.Sultana, C.Narsihmulu, K.V.Reddy. *Tetrahedron*, **62**, 338 (2006)
263. J.Casas, H.Sundén, A.Córdova. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6117 (2004)
264. H.Liu, L.Peng, T.Zhang, Y.Li. *New J. Chem.*, **27**, 1159 (2003)
265. X.-Y.Xu, Y.-Z.Wang, L.-F.Cun, L.-Z.Gong. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 237 (2007)
266. D.J.Berrisford, C.Bolm, K.B.Sharpless. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1059 (1995)
267. D.Enders, T.Gasper. *Chem. Commun.*, 88 (2007)
268. I.Ibrahim, W.Zou, Y.Xu, A.Córdova. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 211 (2006)
269. I.Ibrahim, A.Córdova. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3363 (2005)
270. J.T.Suri, D.B.Ramachary, C.F.Barbas III. *Org. Lett.*, **7**, 1383 (2005)
271. D.Enders, C.Grondal. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1210 (2005)
272. D.Enders, C.Grondal. *Tetrahedron*, **62**, 329 (2006)
273. D.Enders, J.Paleček, C.Grondal. *Chem. Commun.*, 655 (2006)
274. C.Grondal, D.Enders. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 694 (2007)
275. D.Enders, M.Voith, A.Lenzen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1304 (2005)
276. M.Marker, R.Mahrwald. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 40 (2008)
277. H.Torii, M.Nakadai, K.Ishihara, S.Saito, H.Yamamoto. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 1983 (2004)

278. K.Funabiki, H.Yamamoto, H.Nagaya, M.Matsui. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5507 (2006)
279. L.-H.Qiu, Z.-X.Shen, C.-Q.Shi, Y.-H.Liu, Y.-W.Zhang. *Chin. J. Chem.*, **23**, 584 (2005)
280. S.Samanta, C.-G.Zhao. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3383 (2006)
281. Y.-J.Wang, Z.-X.Shen, B.Li, Y.-W.Zhang. *Chin. J. Chem.*, **24**, 1196 (2006)
282. O.Tokuda, T.Kano, W.-G.Gao, T.Ikemoto, K.Maruoka. *Org. Lett.*, **7**, 5103 (2005)
283. Y.Wang, Z.Shen, B.Li, Yon.Zhang, Yaw.Zhang. *Chem. Commun.*, 1284 (2007)
284. S.Samanta, C.-G.Zhao. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7442 (2006)
285. X.-J.Wang, Y.Zhao, J.-T.Liu. *Org. Lett.*, **9**, 1343 (2007)
286. X.-Y.Xu, Z.Tang, Y.-Z.Wang, S.-W.Luo, L.-F.Cun, L.-Z.Gong. *J. Org. Chem.*, **72**, 9905 (2007)
287. A.G.H.We, B.S.Liu, L.Zhang. *J. Org. Chem.*, **57**, 4404 (1992)
288. G.Luppi, M.Monari, R.J.Correa, F.A.Violante, A.C.Pinto, B.Kaptein, Q.B.Broxterman, S.J.Gardenb, C.Tomasini. *Tetrahedron*, **62**, 12017 (2006)
289. Y.Kamano, H.-P.Zhang, Y.Ichihara, H.Kizu, K.Komiyama, G.R.Pettit. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2783 (1995)
290. A.Córdova, W.Notz, C.F.Barbas III. *J. Org. Chem.*, **67**, 301 (2002)
291. A.B.Northrup, D.W.C.MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6798 (2002)
292. A.B.Northrup, I.K.Mangion, F.Hettche, D.W.C.MacMillan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2152 (2004)
293. R.I.Storer, D.W.C.MacMillan. *Tetrahedron*, **60**, 7705 (2004)
294. R.Thayumanavan, F.Tanaka, C.F.Barbas III. *Org. Lett.*, **6**, 3541 (2004)
295. M.Yus, C.Najera, F.Foubelo. *Tetrahedron*, **59**, 6147 (2003)
296. S.Kallstrom, A.Erkkila, P.M.Pihko, R.Sjoholm, R.Sillampaa, R.Leino. *Synlett*, 751 (2005)
297. G.-L.Zhao, W.-W.Liao, A.Córdova. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4929 (2006)
298. E.J.Sorensen, G.M.Sammis. *Science*, **305**, 1725 (2004)
299. U.Kazmaier. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 2186 (2005)
300. N.S.Chowdari, D.B.Ramachary, A.Córdova, C.F.Barbas III. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9591 (2002)
301. A.Córdova, M.Engqvist, I.Ibrahim, J.Casas, H.Sundén. *Chem. Commun.*, 2047 (2005)
302. J.Casas, M.Engqvist, I.Ibrahim, B.Kaynak, A.Córdova. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1343 (2005)
303. A.Córdova, I.Ibrahim, J.Casas, H.Sundén, M.Engqvist, E.Reyes. *Chem. – Eur. J.*, **11**, 4772 (2005)
304. E.Reyes, A.Córdova. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6605 (2005)
305. A.B.Northrup, D.W.C.MacMillan. *Science*, **305**, 1752 (2004)
306. D.Hazeld, H.Ishikawa, D.Hashizume, H.Koshino, Y.Hayashi. *Org. Lett.*, **10**, 1445 (2008)
307. S.Hajra, A.K.Giri. *J. Org. Chem.*, **73**, 3935 (2008)
308. N.Mase, F.Tanaka, C.F.Barbas III. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2420 (2004)
309. D.W.Robertson, N.D.Jones, J.K.Swartzendruber, K.S.Yang, D.T.Wong. *J. Med. Chem.*, **31**, 185 (1988)
310. A.Bøgevig, N.Kumaragurubaran, K.A.Jørgensen. *Chem. Commun.*, 620 (2002)
311. C.S.Letizia, J.Cocchiara, G.A.Wellington, C.Funk, A.M.Api. *Food Chem. Toxicol.*, **38**, 153 (2000)
312. H.Yamamoto, H.L.Sham, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1609 (1979)
313. X.Z.Zhao, L.Peng, M.Tang, Y.Q.Tu, S.H.Gao. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6941 (2005)
314. C.Agami, H.Sevestre. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1385 (1984)
315. C.Agami, N.Platzer, H.Sevestre. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 358 (1987)
316. V.B.Kurteva, C.A.Afonso. *Tetrahedron*, **61**, 267 (2005)
317. M.Movassaghi, E.N.Jacobsen. *Science*, **298**, 1904 (2002)
318. J.D.Revella, H.Wennemers. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1046 (2008)
319. D.Almasi, D.A.Alonso, C.Nájera. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2467 (2008)
320. M.Nakadai, S.Saito, H.Yamamoto. *Tetrahedron*, **58**, 8167 (2002)
321. P.Krattiger, C.McCarthy, A.Pfaltz, H.Wennemers. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 1722 (2003)
322. F.G.Bordwell. *Acc. Chem. Res.*, **21**, 456 (1988)
323. A.Hartikka, P.I.Arvidsson. *Eur. J. Org. Chem.*, 4287 (2005)
324. D.E.Ward, V.Jheengut. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8347 (2004)
325. B.Sun, L.Peng, X.Chen, Y.Li, Y.Lia, K.Yamasaki. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1305 (2005)
326. X.Wu, Z.Ma, Z.Ye, S.Qian, G.Zhao. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 158 (2009)
327. W.Notz, F.Tanaka, C.F.Barbas III. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 580 (2004)
328. G.Guillena, M.C.Hita, C.Nájera. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 1493 (2006)
329. G.Guillena, M.C.Hita, C.Nájera, S.F.Viózquez. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2300 (2007)
330. G.Guillena, M.C.Hita, C.Nájera. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 1027 (2006)
331. G.Guillena, M.C.Hita, C.Nájera. *ARKIVOC*, (iv), 260 (2007)
332. X.-H.Chen, S.-W.Luo, Z.Tang, L.-F.Cun, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, L.-Z.Gong. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 689 (2007)
333. *Asymmetric Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Applications and Future Directions*. (Ed. P.V.Ramachandran). American Chemical Society, Washington, DC, 2000
334. G.Resnati. *Tetrahedron*, **49**, 9385 (1993)
335. M.D.Burkart, Z.Zhang, S.-C.Hung, C.-H.Wong. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11743 (1997)
336. F.A.Davis, P.Zhou, C.K.Murphy, G.Sundarababu, H.Qi, W.Han, R.M.Przeslawski, B.-C.Chen, P.J. Carroll. *J. Org. Chem.*, **63**, 2273 (1998)
337. C.F.Barbas III, Y.-F.Wang, C.-H.Wong. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2013 (1990)
338. M.Gruttadauria, S.Riela, P.L.Meo, F.D'Anna, R.Noto. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6113 (2004)
339. M.Gruttadauria, S.Riela, P.L.Meo, F.D'Anna, R.Noto. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 82 (2006)
340. B.M.Chondary, B.Kavota, N.S.Chowdary, M.L.Kandom. *Catal. Lett.*, **78**, 373 (2002)
341. Z.An, W.Zhang, H.Shi, J.He. *J. Catal.*, **241**, 319 (2006)
342. A.S.Kucherenko, M.I.Struchkova, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 2000 (2006)
343. Z.Chen, J.Ma, Y.Liu, C.Jiao, M.Li, Y.Zhang. *Chirality*, **17**, 556 (2005)
344. S.Aratake, T.Itoh, T.Okano, T.Usui, M.Shoji, Y.Hayashi. *Chem. Commun.*, 2524 (2007)
345. K.Goren, T.Kehat, M.Portnoy. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 59 (2009)
346. M.Gruttadauria, F.Giacalone, A.M.Marculescu, P.L.Meo, S.Riela, R.Noto. *Eur. J. Org. Chem.*, 4688 (2007)
347. M.Lombardo, F.Pasi, S.Easwar, C.Trombini. *Synlett*, 2471 (2008)
348. M.Lombardo, S.Easwar, F.Pasi, C.Trombini. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 276 (2009)
349. N.Zotova, A.Franzke, A.Armstrong, D.G.Blackmond. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15100 (2007)
350. P.Melchiorre, M.Marigo, A.Carlone, G.Bartoli. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6138 (2008)
351. H.Zhu, F.R.Clemente, K.N.Houk, M.P.Meyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1632 (2009)
352. N.Singh, J.Pandey, R.P.Tripathi. *Catal. Commun.*, **9**, 743 (2008)
353. T.Kano, K.Maruoka. *Chem. Commun.*, 5465 (2008)
354. R.D.Carpenter, J.C.Fettinger, K.S.Lam, M.J.Kurth. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6407 (2008)
355. G.-L.Zhao, J.Vesely, R.Rios, I.Ibrahim, H.Sundén, A.Córdova. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 237 (2008)

ORGANOCATALYSIS OF ASYMMETRIC ALDOL REACTION. CATALYSTS AND REAGENTS**S.G.Zlotin, A.S.Kucherenko, I.P.Beletskaya***N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences**47, Leninsky prosp., 47119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328**Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University**Leninskie Gory, 119992 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)932–8846*

This review is devoted to the application of asymmetric organocatalysis in the aldol reaction, which is an important method for carbon–carbon bond formation in organic compounds. The mechanism of enamine catalysis and the main types of organocatalysts for aldol reaction are considered, data on the reactions of this type involving carbonyl compounds with various electronic and spatial structures are described systematically. Primary attention is devoted to the problems of effect of organocatalyst structure on the regio-, stereo- and enantioselectivity of intramolecular and intermolecular aldol reactions.

Bibliography — 355 references.

Received 17th February 2009