

Органокаталитические реакции Михаэля и Фриделя–Крафтса в энантиоселективном синтезе биологически активных веществ †

О.В.Мальцев, И.П.Белецкая, С.Г.Злотин

Учреждение Российской академии наук

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

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

Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева

125047 Москва, Миусская пл., 9, факс (495) 490–7523

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

119991 Москва, Ленинские горы, 1, факс (495) 932–8846

Обобщены результаты применения органокаталитических реакций Михаэля и Фриделя–Крафтса в энантиоселективном синтезе биологически активных веществ: природных соединений, лекарственных препаратов и средств защиты растений. Рассмотрены основные механизмы стереоиндукции, типы органокатализаторов и реагентов, используемых в этих реакциях. Материал систематизирован по типам формируемых связей с участием асимметрического атома углерода, а для наиболее многочисленных реакций С–С-сочетания — в соответствии с природой электрофила и нуклеофила.

Библиография — 433 ссылки.

Оглавление

I. Введение	1119
II. Органокатализаторы асимметрических реакций Михаэля и Фриделя–Крафтса	1120
III. Асимметрическое формирование связи углерод–углерод	1123
IV. Асимметрическое формирование связи углерод–гетероатом	1151
V. Заключение	1159

I. Введение

Большинство органических веществ, играющих ключевую роль в живых системах (аминокислоты, белки, углеводы, гормоны, нуклеиновые кислоты и многие другие), содержат асимметрические атомы углерода. Хиральность живой при-

роды имеет глубокий смысл: она значительно повышает точность передачи биологической информации, поскольку молекулы-рецепторы, сами обладающие хиральными центрами, наиболее эффективно связываются лишь с одним из энантиомеров субстрата.^{1–5} В результате два энантиомера хирального соединения (в том числе природного), имеющие одинаковые химические свойства в ахиральном окружении, при контакте с хиральными рецепторами *in vivo* ведут себя как два различных вещества. Применительно к фармакологии и медицине это означает, что из двух оптических антиподов лекарственного препарата высокую биологическую активность, как правило, проявляет лишь один, в то время как второй в лучшем случае менее активен, а в худшем — оказывает пагубное воздействие на организм (рис. 1).⁶ Согласно принятому в США в 1992 г. (см. *FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs. Chirality*, **4**, 338 (1992)), а в ЕС — в 1993 г.⁷ своду требований к разработке новых хиральных лекарственных препаратов, каждый новый препарат может выпускаться в виде рацемата лишь в том случае, если доказано, что ни один из его энантиомеров не проявляет нежелательных побочных эффектов.

В настоящее время значительную часть энантиомерно чистых лекарственных препаратов выделяют из растений

О.В.Мальцев. Кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ РАН, ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ. Телефон: (499) 137–1353, e-mail: ovmaltsev@gmail.com

Область научных интересов: органический синтез, органокатализ, биологически активные вещества.

И.П.Белецкая. Академик, заведующая лабораторией элементоорганических соединений химического факультета МГУ. Телефон: (495) 939–3618, e-mail: beletska@org.chem.msu.ru. Область научных интересов: органический синтез, металло-комплексный катализ.

С.Г.Злотин. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза ИОХ РАН. Телефон: (499) 137–1353, e-mail: zlotin@ioc.ac.ru

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

Дата поступления 4 июля 2011 г.

† Посвящается академику О.М.Нефедову в связи с 80-летием.

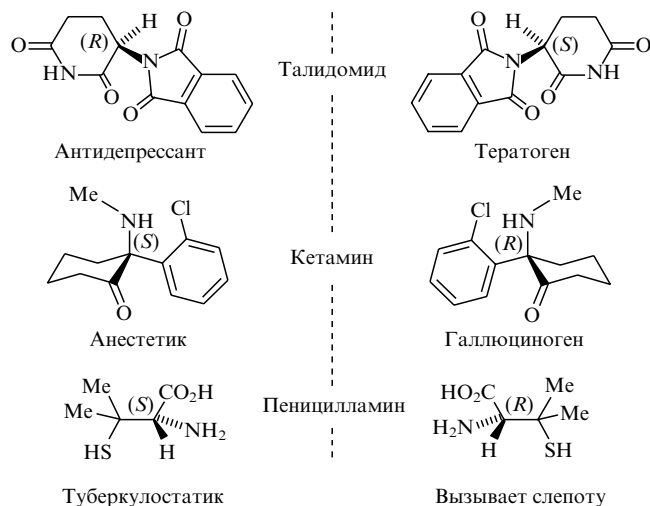


Рис. 1. Различная биологическая активность энантиомеров.

или синтезируют искусственным путем, используя природные соединения как источники хиральных фрагментов.^{6,8} Однако более рациональным путем их синтеза является асимметрический катализ, позволяющий превращать ахиральные соединения в хиральные продукты, используя небольшое количество хирального катализатора. В природе роль таких катализаторов играют ферменты. В органической химии понятие «асимметрический катализ» обычно ассоциировалось с катализом комплексами металлов с хиральными лигандами,^{9,10} однако относительно недавно химики осознали огромные возможности, которые открываются при использовании в качестве катализаторов не содержащих металлов низкомолекулярных хиральных органических соединений, состоящих только из атомов C, H, O, N, P или S. Этот чрезвычайно интенсивно развивающийся в последнее десятилетие тип асимметрического катализа получил название «органокатализ».^{11–13} Учитывая сходство механизмов каталитического действия некоторых типов органокатализаторов и ферментов, органокатализаторы рассматривают как искусственные аналоги (модели) биокатализаторов, в том числе альдозаз, декарбоксилаз и некоторых других.^{14–16} Кроме того, не содержащие металлов органокатализаторы привлекают специалистов-фармакологов тем, что они исключают риск загрязнения лекарственных препаратов металлами (часто токсичными).^{17,18}

Впечатляющие результаты дало, в частности, применение органокатализаторов в реакциях присоединения нуклеофилов к электронодефицитным алкенам (реакциях Михаэля и Фриделя–Крафтса), которые являются одним из наиболее эффективных методов образования связей углерод–углерод и углерод–гетероатом в органических соединениях.^{12,19–22} Динамику развития работ в области асимметрического органокатализа в целом и в области его применения в реакциях присоединения к электронодефицитным алкенам в частности иллюстрирует число публикаций, многократно возросшее за последнее десятилетие (рис. 2).

Проведение реакций Михаэля и родственных им реакций Фриделя–Крафтса с участием активированных аренов в присутствии хиральных органокатализаторов значительно расширило возможности энантиоселективного получения на их основе аналогов природных соединений и биологически активных веществ. При этом удалось повысить выход и(или) энантиомерный избыток продуктов, а также синтезировать ряд соединений, недоступных методами металлокомплекс-

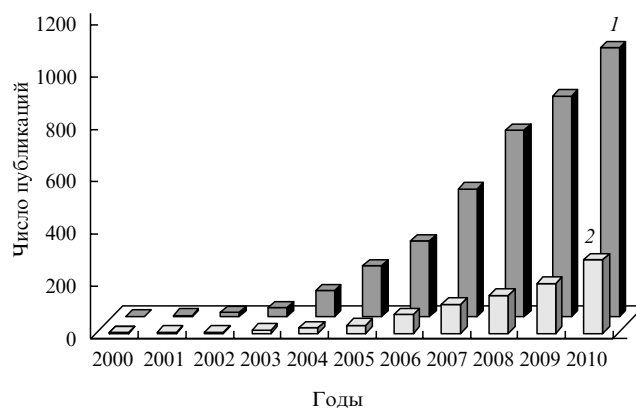


Рис. 2. Рост числа публикаций по асимметрическому органокатализу (1) и асимметрическим органокаталитическим реакциям Михаэля и Фриделя–Крафтса (2).

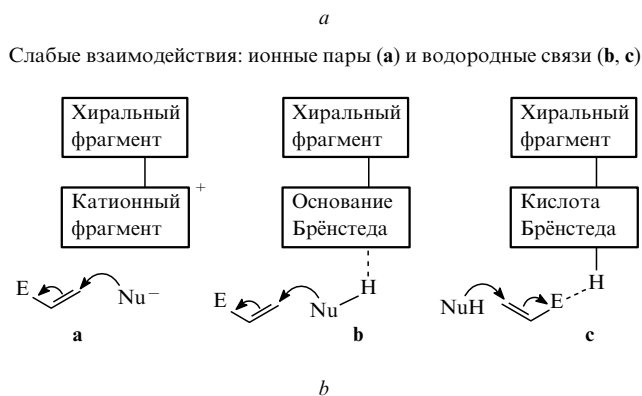
ного катализа. Отдельные аспекты применения органокаталитической реакции Михаэля в синтезе природных соединений отражены в обзорах^{17,18,23}. Однако в указанных обзорах материал классифицирован в соответствии с механизмами реакций. Такое построение, оправданное с точки зрения классической химии, не очень удобно для специалистов, работающих в области синтеза природных соединений и биологически активных веществ, поскольку при этом довольно трудно найти информацию о возможных методах синтеза требуемого соединения и(или) входящих в его состав структурных фрагментов.

Настоящий обзор, в котором рассмотрены опубликованные до февраля 2011 г. данные о синтезе хиральных лекарственных препаратов и природных соединений, представляющих интерес для фармакологии, на основе реакции Михаэля в присутствии органокатализаторов, отличается от предыдущих большей полнотой охвата литературных данных и тем, что эти данные впервые систематизированы по типам формируемых связей (C–C, C–N, C–O и т.д.) с образованием асимметрического атома углерода, а также, для наиболее многочисленных реакций C–C-сочетания, в соответствии с природой электрофила и нуклеофила. При этом, как правило, мы не приводили подробную схему получения целевых биологически активных веществ, концентрируя внимание читателя на ключевой, определяющей конфигурацию хирального центра (хиральных центров) каталитической стадии многостадийного синтеза. С целью ограничения объема обзора мы исключили из него значительную часть информации о домино-реакциях, включающих стадию асимметрического 1,4-сопряженного присоединения, а также об использовании реакции Михаэля в синтезах соединений, не обладающих подтвержденной биологической активностью.

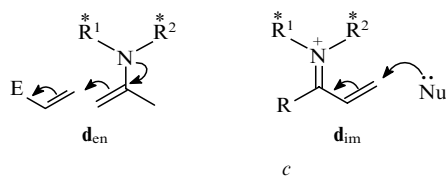
Изложению основного материала предшествует краткий анализ основных типов органокатализаторов, применяемых в асимметрических реакциях Михаэля, описание способов активации ими исходных соединений и реализующихся при этом механизмов стереодифференциации.

II. Органокатализаторы асимметрических реакций Михаэля и Фриделя–Крафтса

С энергетической точки зрения хиральные органические катализаторы, применяемые в реакциях асимметрического 1,4-сопряженного присоединения, можно разделить на три группы (рис. 3). Катализаторы первой группы (рис. 3,а)



Ковалентные взаимодействия: енаминный (**d_{en}**) и иминиевый (**d_{im}**) интермедиаты



Бифункциональный катализ: слабые–слабые (**e**) и сильные–слабые (**f**) взаимодействия

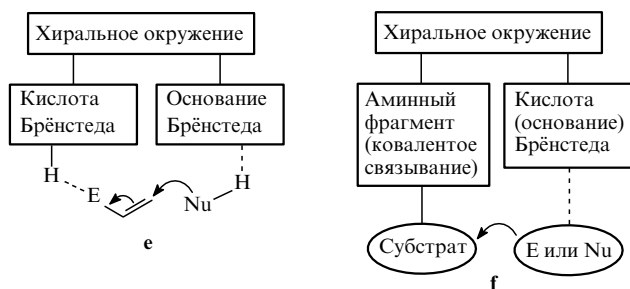


Рис. 3. Способы органокаatalитической активации реагентов. *a–c* — три типа органокаatalизаторов (см. текст); *E* — электрофил, *Nu* — нуклеофил, звездочкой отмечены хиральные группы.

активируют один из реагентов (нуклеофил или электрофил) с помощью слабых ($< 30 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$), но весьма эффективных взаимодействий, приводящих к образованию ионных пар **a** либо ассоциатов **b** или **c**,²⁴ сформированных водородными связями.^{25,26} Катализаторы второй группы (рис. 3,*b*) образуют с карбонильными соединениями енаминные (**d_{en}**)¹² или иминиевые (**d_{im}**)²⁷ интермедиаты при помощи ковалентных связей, имеющих гораздо бо́льшую энергию (обычно $> 150 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$). В результате энергии граничных орбиталей реагентов (ВЗМО нуклеофила и(или) НСМО электрофила) изменяются таким образом, что уменьшается активационный барьер реакций с их участием. Катализаторы третьей группы (рис. 3,*c*) активируют оба реагента, образуя с ними водородные связи (ассоциат **e**) или одновременно ковалентную и водородные связи (комплекс **f**) (бифункциональный катализ).^{28,29}

Хиральные органокаatalизаторы осуществляют стереоиндукцию с помощью специфичной для каждого типа катализаторов комбинации валентных, водородных, ионных, π – π -, ван-дер-ваальсовых и т.п. взаимодействий с субстратами, обеспечивающих необходимую для энантиомерной дифференциации «трехточечную» фиксацию реагентов. Органокаatalизаторы **a₁–a₃**, содержащие катион тетраалкиламмония, объединяются с С-нуклеофилами в тесные

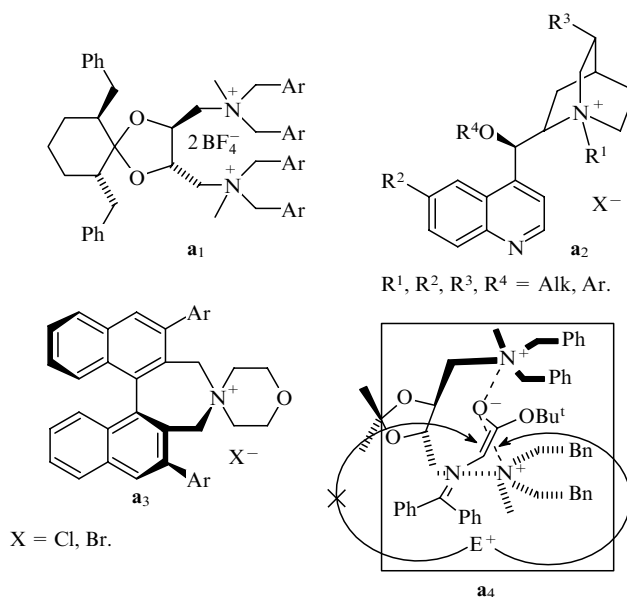


Рис. 4. Катализаторы, активирующие реагенты посредством образования ионных пар (**a₁–a₃**), и типичный пример стереоиндукции этого типа (**a₄**).

хиральные ионные пары (рис. 4).^{30–33} Эти катализаторы выполняют в ходе реакции несколько функций: они активируют карбанион посредством ион-ионного взаимодействия, доставляют его в зону реакции (межфазный катализ) и создают такую пространственную организацию переходного состояния, при которой нуклеофил может эффективно взаимодействовать с электрофилом, используя только одну из двух неэквивалентных долей участвующей в реакции орбитали (комплекс **a₄**).³²

Водородные связи между катализатором и реагентами играют исключительно важную роль в асимметрическом органокаatalизе,^{34–36} при этом катализатор может служить акцептором и (или) донором протона (рис. 5). В рассматриваемых реакциях акцепторами протона обычно являются органокаatalизаторы типа **b₁** на основе эфиров фосфорной

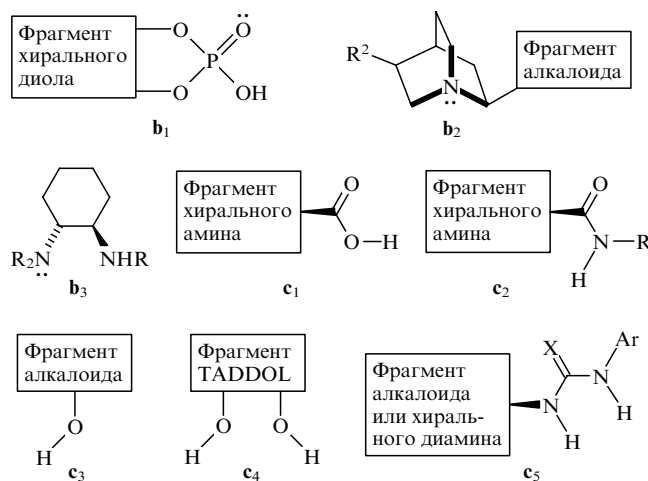


Рис. 5. Типы органокаatalизаторов, участвующих в процессах водородного связывания с реагентами в качестве акцепторов (**b**) и доноров протонов (**c**).

кислоты с хиральными диолами,³⁷ а также производные третичных аминов **b**₂ (см.^{38,39}) и **b**₃.⁴⁰ Донорами протонов могут быть производные хиральных аминокислот (как правило, α -аминокислот) **c**₁,^{41,42} их амиды **c**₂,⁴³ гидроксил-содержащие алкалоиды ряда хинуклидина **c**₃,⁴⁴ производные TADDOL (TADDOL — $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -тетраарил-1,3-диоксолан-4,5-диметанол) **c**₄,⁴⁵ хиральные соединения **c**₅, содержащие тиомочевинную или (реже) мочевиновую группу,^{34,40,46,47} и некоторые другие катализаторы. Это разделение довольно условно: фосфаты **b**₁ (см.³⁷) и производные аминокислот **c**₁ и **c**₂, являясь амфотерными соединениями, в зависимости от условий проявляют свойства оснований и (или) кислот Брёнстеда.³⁵

Органокатализаторы, содержащие первичную или вторичную аминогруппу при хиральном атоме углерода и объемный заместитель (заместители) в α -положении к этому атому (α -аминокислоты,^{12,22,27,42} производные пролина,⁴⁸ имидазолидин-4-она⁴⁹ и другие хиральные амины), образуют с участвующими в реакциях карбонильными соединениями енамины^{12,22,50} или иминиевые катионы^{19,22,27,51} (рис. 6, соединения **d**₁–**d**₅). При этом реализуются хиральные переходные состояния типов **d**₆ (см.^{50,52–54}) или **d**₇,^{51,55} **d**₈,^{51,56} в которых объемный фрагмент катализатора делает наиболее удаленную от него траекторию атаки второго реагента (электрофила в случае енамина или нуклеофила в случае катиона иминия) энергетически предпочтительной.

Большинство наиболее эффективных современных органокатализаторов являются бифункциональными соединениями.^{34,40,46,57–60} При этом одна из функций активирует один реагент, а вторая — другой, используя слабые (е) или комбинацию сильных и слабых взаимодействий (f) (см. рис. 3). Такой весьма эффективный способ активации не только существенно уменьшает энергию переходного состояния реакции, но и является важным стереодифференцирующим фактором, способствующим формированию требуемой архитектуры активированного комплекса и, следовательно, достижению высоких показателей стерео- и энантиоселективности реакций (о процессах самоассоциации в органокатализе см., например,^{47,61}).

К бифункциональным катализаторам, использующим слабые взаимодействия, относятся кислые фосфаты производных диола BINOL (BINOL — 1,1'-бинафтил-2,2'-диол)

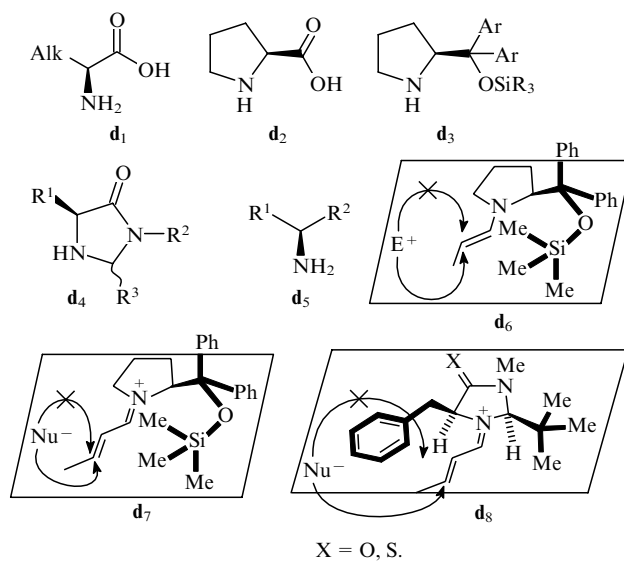


Рис. 6. Типы органокатализаторов, активирующих реагенты посредством образования енаминов и иминиевых катионов, и соответствующие им схемы стереоиндукции.

(ассоциат **e**₁),^{37,62} а также производные алкалоидов (ассоциаты **e**₂ и **e**₃)^{28,39,59} и третичных аминов (ассоциаты **e**₂–**e**₅),^{34,38–40,46,47} в том числе содержащие тиомочевинную или (реже) мочевиновую группу (ассоциаты **e**₄ и **e**₅) (рис. 7). Фосфаты BINOL образуют водородные связи с реагентами, один из которых является кислотой, а второй — основанием Брёнстеда, их пространственная близость в ассоциате **e**₁ и строение бинафтильного фрагмента обеспечивают стереохимический результат реакции.^{37,62} Многие катализаторы ряда хинуклидина содержат в своем составе гидроксильную группу, образующую водородную связь с основным фрагментом субстрата, и узловой атом азота, активирующий нуклеофил.^{44,63} При этом в возникающем ассоциате **e**₂ нуклеофил атакует акцептор Михаэля главным образом со стороны третичного атома азота катализатора, так как в противном случае невозможно достигнуть одновременной активации и субстрата, и реагента.^{44,63–65} Важную роль в

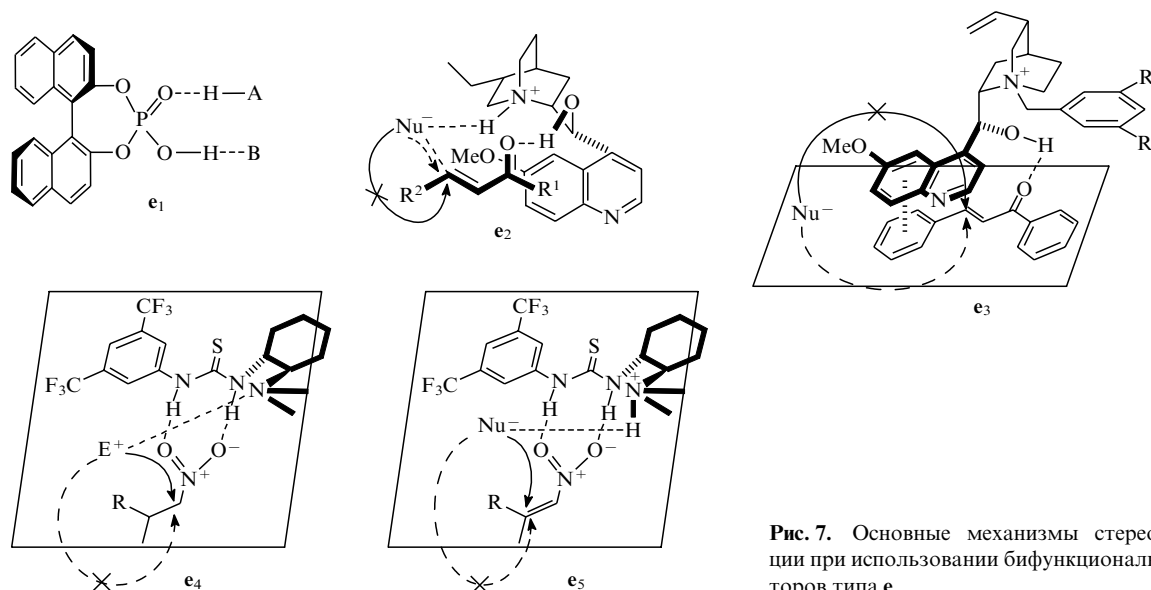


Рис. 7. Основные механизмы стереодифференциации при использовании бифункциональных катализаторов типа **e**.

стереодискриминации может играть хинолиновый фрагмент алкалоида. В ряде случаев, например в ассоциате **e**₃, он ассоциируется с арильным кольцом акцептора Михаэля благодаря π - π -взаимодействиям и блокирует одно из возможных направлений атаки нуклеофила.⁶⁶ В реакциях Михаэля с участием нитросоединений и некоторых других соединений, содержащих π -донорные функциональные группы, широко используются производные тиомочевин, обеспечивающие асимметрию переходного состояния хиральным фрагментом 1,2-диаминоциклогексана (катализаторы Такемото). Мочевинный фрагмент этих катализаторов активирует субстрат (донор или акцептор Михаэля), образуя водородные связи с кислородсодержащей группой последнего, а аминогруппа в положении 2 циклогексанового кольца фиксирует второй компонент, предоставляя свою электронную пару в распоряжение электрофила (ассоциат **e**₄) или принимая на себя протон от нуклеофила (ассоциат **e**₅), что определяет геометрию переходного состояния и энергетически выгодную стереонаправленность реакции.^{67–72}

К бифункциональным катализаторам типа **f**, активирующим реагенты с помощью комбинации слабых и сильных взаимодействий, принадлежат хиральные производные пролинамида,⁷³ пирролидина (например, пирролидин-2-ил-тетразол⁷⁴) и некоторые другие соединения (рис. 8, соединения **f**₁–**f**₃). Эти катализаторы, как и катализаторы типа **d**, активируют карбонилсодержащий реагент, образуя с ним енамин или иминиевый катион с участием пирролидинового атома азота. При этом они одновременно фиксируют в пространстве второй реагент (см. рис. 8, электрофил в ассоциате **f**₄ или нуклеофил в ассоциате **f**₅) путем образования водородной связи между ним и заместителем в положении 2 пирролидинового цикла и тем самым обуславливают стереохимический результат реакции.

В последнее время получены многофункциональные

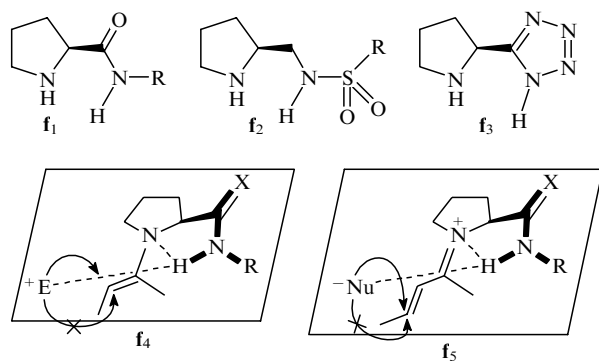
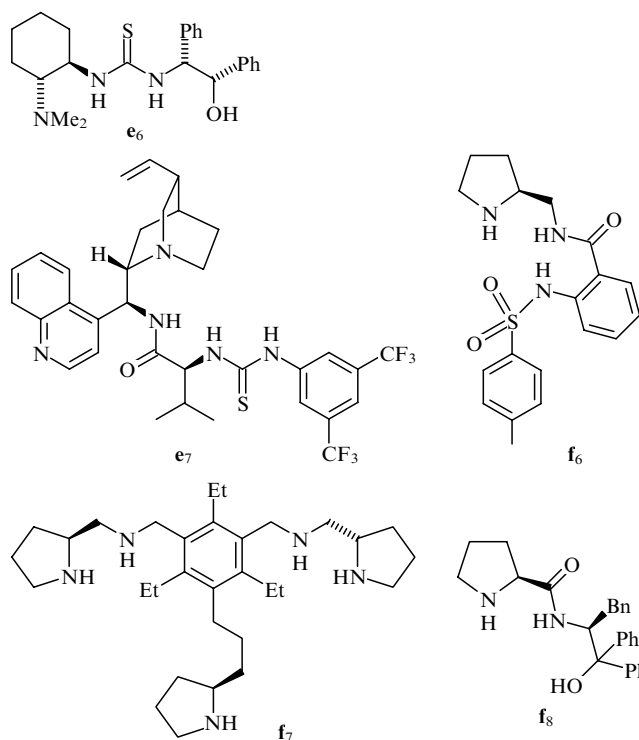


Рис. 8. Примеры органокализаторов, активирующих реагенты путем комбинации слабых и сильных взаимодействий, и соответствующие им схемы стереоиндукции.

катализаторы, реализующие более сложные схемы активации реагентов. Примерами таких катализаторов являются соединения **e**₆, **e**₇, способные к многоцентровому водородному связыванию с реагентами,^{75,76} и соединения **f**₆–**f**₈, образующие с реагентами активированные комплексы с участием ковалентной (енамин) и нескольких водородных связей.^{77–79} Применение таких катализаторов позволяет в ряде случаев (но не всегда) повысить скорость и энантиоселективность катализируемых ими реакций по сравнению с рассмотренными выше катализаторами, имеющими более простое строение.



Конкретные примеры реакций с использованием катализаторов типов **a**–**f** приведены в разделах III и IV обзора со ссылками на соответствующие рисунки раздела II.

III. Асимметрическое формирование связи углерод – углерод

Большинство реакций асимметрического 1,4-сопряженного присоединения в присутствии органокализаторов, в том числе используемых на ключевых стадиях синтеза хиральных биологически активных веществ, составляют реакции активированных алкенов с C-нуклеофилами, в результате которых образуется связь углерод – углерод, причем один или оба атома углерода хиральны. Эти реакции удобно систематизировать по разделам в соответствии с типами электрофилов (α,β -ненасыщенные альдегиды, α,β -ненасыщенные кетоны, α -нитроалкены и алкены, активированные другими электроноакцепторными заместителями), так как катализаторы, применяемые для их проведения, и способы органокалитической активации, как правило, различны. Так, реакции Михаэля с участием α,β -еналей обычно проводят в присутствии *O*-триалкил(арил)- α,α -диарилпропиолонов⁴⁸ и имидазолидин-4-онов, в случае α,β -енонов лучшие результаты достигаются при катализе *O*-метил- α,α -дифенилпропиолоном,⁵⁴ пролином⁸⁰ и его производными,⁸¹ а в реакциях присоединения C-нуклеофилов к другим электронодефицитным алкенам широкое распространение получили катализаторы, содержащие фрагмент тиомочевин.^{34,46,47,58} В рамках каждого раздела материал систематизирован в соответствии с типами атомов, связанных с активным атомом углерода нуклеофила, в такой последовательности: углерод, азот, кислород, сера. В ряде случаев одни и те же биологически активные вещества можно синтезировать различными способами, поэтому в тексте мы будем, там где это необходимо, отсылать читателя к другим главам данного обзора для сравнения эффективности разработанных методов.

Схема 1

1. Реакции С-нуклеофилов с α,β -ненасыщенными альдегидами

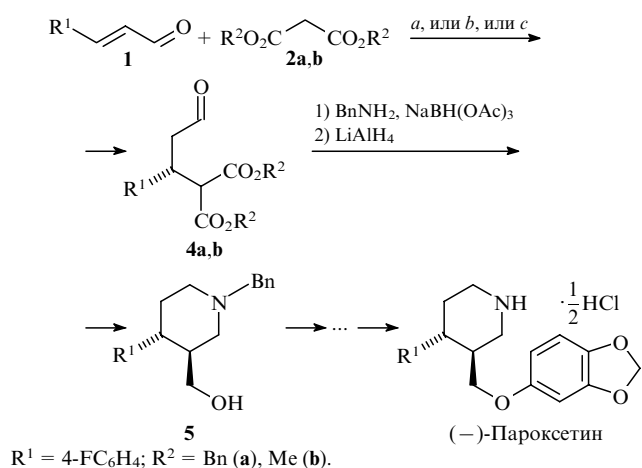
Реакции асимметрического 1,4-сопряженного присоединения С-нуклеофилов к α,β -еналам в присутствии органокализаторов широко применяются для формирования хирального центра в β - и (или) γ -положениях к альдегидной группе. Механизм асимметрического катализа этих реакций, как правило, включает обратимое присоединение катализатора к альдегидной группе еналя с образованием высокоэлектрофильного иминиевого катиона (см. рис. 6, переходные состояния **d7** и **d8**), который далее взаимодействует с нуклеофилом. В реакцию вступают α,β -енали алифатического и ароматического (гетероароматического) рядов и широкий круг С-нуклеофилов, в том числе СН-кислоты различного строения, эфиры енолов (реакция Мукаймы–Михаэля), электронодонорные арены и гетероциклы (реакция Фриделя–Крафтса). Ценность реакции определяется также тем, что альдегидная группа в продуктах присоединения может быть селективно превращена далее в другие функциональные и фармакофорные группы с сохранением хирального центра (центров).

а. Реакции α,β -еналей с производными малоновой и ацетоксусной кислот

Один из наиболее эффективных ингибиторов обратного захвата серотонина, антидепрессант пароксетин,^{82–84} был впервые получен органокалитическим путем в 2006 г. группой Jørgensen⁸⁵ как продукт 6-стадийного синтеза. Ключевой хиральный центр молекулы формировался с помощью реакции Михаэля между 4-фторкоричным альдегидом (**1**) и дибензилмалонатом (**2a**) в присутствии органокализатора (*S*)-**3**. Образующийся аддукт Михаэля **4a** последовательно обрабатывали BnNH_2 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и LiAlH_4 , получая пиперидин **5** (выход 60%, 2 стадии), который далее (в 3 стадии) превращали в искомый (–)-пароксетин (схема 1, условия *a*). Авторы отмечают, что предложенный путь синтеза (6 стадий) значительно короче разработанных ранее (обычно 12–14 стадий).

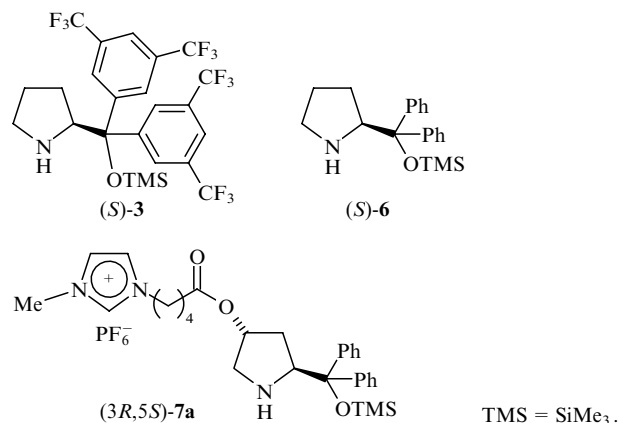
Впоследствии было предложено несколько модификаций асимметрического синтеза пароксетина,⁸⁸ в том числе органокалитических.^{86,87,89–92} В 2008 г. Ма и соавт.⁸⁶ обнаружили, что более эффективным катализатором асимметрической стадии процесса является *O*-триметилсилилдибензилпропиол (*S*)-**6**, в присутствии которого диметилмалонат (**2b**) присоединялся к 4-фторкоричному альдегиду (**1**) в водной среде, давая аддукт **4b** с выходом 67% и *ee* 96% (см. схему 1, условия *b*). В 2009 г. авторы обзора⁸⁷ впервые применили в реакции диалкилмалонатов **2a,b** с производными коричневого альдегида пропиол (*3R,5S*)-**7**, модифицированный катионом имидазолия; при этом были достигнуты высокие значения выхода и энантиомерного избытка ключевых интермедиатов **4a,b**, которые сохранялись при трехкратном применении одного и того же образца катализатора (см. схему 1, условия *c*). Данная реакция является одним из немногих опубликованных до настоящего времени примеров практического использования регенерируемых органокализаторов.

В 2009 г. группе Rios⁹⁰ удалось упростить получение пароксетина на примере синтеза его (+)-энантиомера, заменив диалкилмалонат **2** на амидоэфир малоновой кислоты **8** и проводя реакцию последнего с 4-фторкоричным альдегидом (**1**) в присутствии катализатора (*R*)-**6**, имеющего *R*-конфигурацию атома С(2) пирролидинового цикла. В результате в одну экспериментальную стадию был получен циклический



Условия	Катализатор	Добавки, растворитель, температура	Время, ч	Выход, %	<i>ee</i> , %	Ссылки
<i>a</i>	(<i>S</i>)- 3 (10 мол.%)	Без добавок, EtOH, 0°C	96	72	86	85
<i>b</i>	(<i>S</i>)- 6 (1 мол.%)	AcOH (20 мол.%), H ₂ O, 0°C → rt ^a	14	67	96	86
<i>c</i>	(<i>3R,5S</i>)- 7a (10 мол.%)	Без добавок, EtOH, 5°C	24	94	96	87

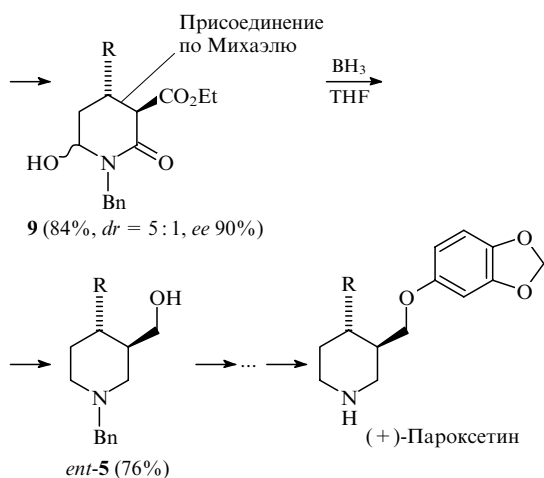
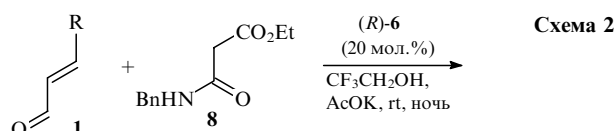
^a Здесь и далее rt — комнатная температура.



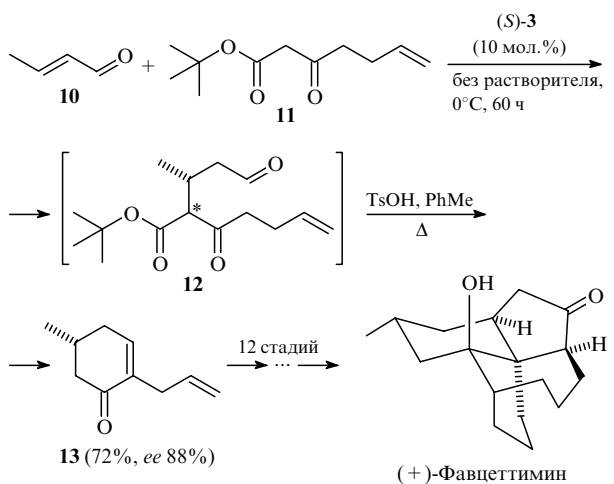
аддукт **9**, который под действием борана в ТГФ легко превращался в производное пиперидина *ent*-**5**; из последнего (+)-пароксетин может быть получен обычными методами (схема 2). Как нам удалось выяснить у самих авторов, в статье⁹⁰ допущены опечатки ((–)-paroxetine вместо (+)-paroxetine, угол вращения соединения **5** указан –23.4° вместо +23.4°), которые, однако, не ставят под сомнение результаты работы.[‡]

Органокализаторы на основе производных *O*-триметилсилил- α,α -диарилпропиола хорошо зарекомендовали себя и в синтезах ряда других природных соединений, включающих стадию присоединения С-нуклеофилов к α,β -еналам. В 2007 г. Toste и соавт.⁹³ применили катализатор (*S*)-**3** в

[‡] Альтернативный подход к синтезу (–)-пароксетина из диметилмалоната (**2b**) и 4-фторнитростирола см. в разделе III.3 (схема 30).

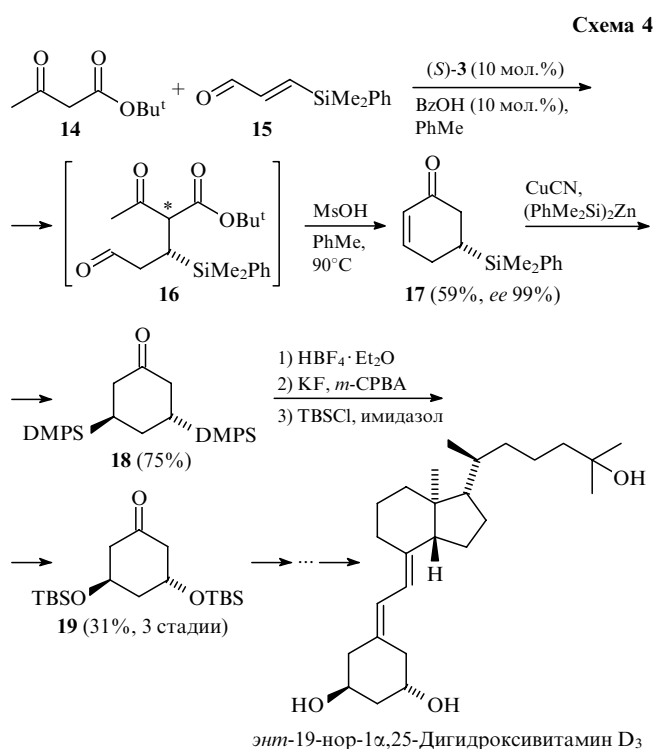


асимметрической реакции Михаэля между кротоновым альдегидом (**10**) и β-кетоэфиром **11** на стереодетерминирующей стадии синтеза (+)-фавцеттимина (fawcettimine), представителя алкалоидов семейства *Lycopodium*.^{94,95} Образующийся аддукт **12** без выделения циклизовали обработкой TsOH в толуоле, получая (*R*)-2-аллил-5-метилциклогекс-2-енон (**13**), который превращали далее в целевое соединение (12 стадий) (схема 3).[§]



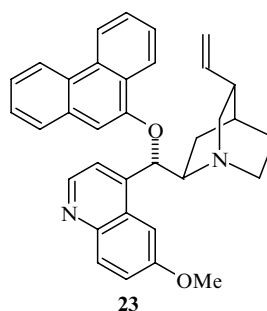
В 2008 г. Jørgensen и соавт.⁹⁶ обнаружили, что в присутствии соединения (*S*)-**3** в реакцию с C-нуклеофилами вступают производные акролеина, содержащие в β-положении к альдегидной группе диалкиларилсилильную группу, которую можно заменить затем на OH-группу. Присоединение *трет*-бутилацетоацетата (**14**) к β-силилакролеину **15** дало продукт **16**, который был без выделения превращен с помощью катализируемой MsOH внутримолекулярной альдольной конденсации в силилциклогексенон **17**. Из циклогексенона **17** после серии превращений через промежуточный кетон **18** получали соединение **19** — полупродукт для синтеза оптического антипода 19-нор-1α,25-дигидроксивитамина D₃ (схема 4).^{97,98}

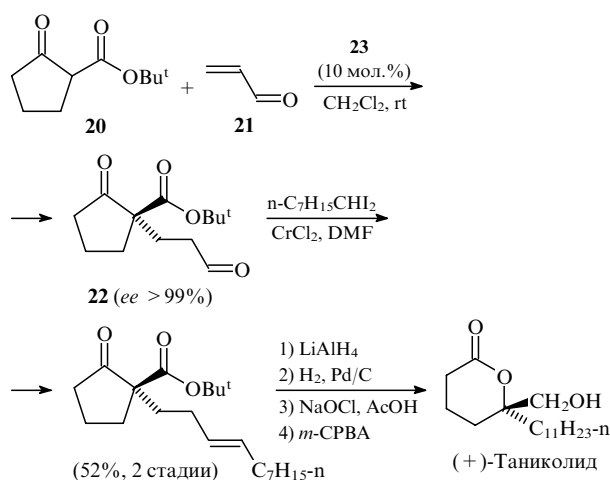
§ Органокаталитический синтез другого представителя данного семейства алкалоидов, ликоподина, см. в разделе III.2 (схема 22).



DMPS = SiMe₂Ph, TBS = SiMe₂Bu^t,
m-CPBA — *m*-хлорпероксibenзойная кислота.

Как показано выше, в катализируемых соединениями **3** и **6** реакциях Михаэля с участием α,β-непредельных альдегидов эффективно формируется хиральный центр в β-положении к альдегидной группе^{99–101} или образуются два стереоцентра в β- и γ-положениях к ней, хотя селективность образования второго центра может быть низкой. Это не имеет принципиального значения там, где хиральность γ-углеродного атома теряется при последующих превращениях продукта, например при его декарбоалкокислировании (см. схемы 3 и 4). Однако в некоторых случаях создание хирального центра в γ-положении к альдегидной группе является целевой задачей, которая требует специальных решений.¹⁰² Так, Deng и соавт.¹⁰³ применили асимметрическую реакцию β-кето-эфира **20** с акролеином (**21**) на ключевой стадии полного синтеза алкалоида (+)-таниколида, продуцируемого морскими цианобактериями *Lyngbya majuscula* и обладающего противогрибковой активностью.¹⁰⁴ При этом необходимо было сформировать хиральный четвертичный атом углерода в γ-положении к альдегидной группе. Решить эту проблему и синтезировать продукт присоединения **22** с чрезвычайно высокой (> 99%) энантиоселективностью позволило применение в качестве органокатализатора производного хинидина **23**.

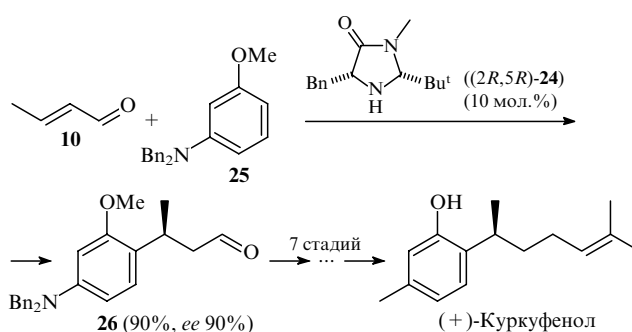




б. Реакции α,β -еналей с ароматическими (гетероароматическими) соединениями

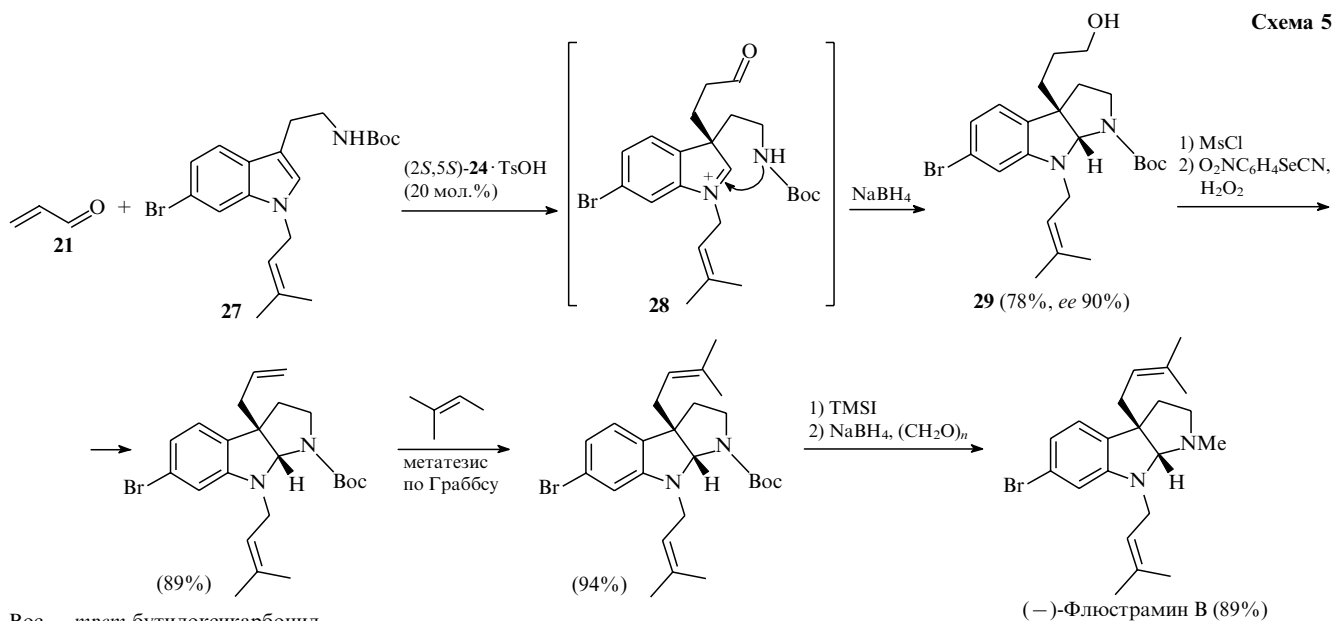
Реакции акролеина (**21**) и его производных с электронодонорными карбо- и гетероароматическими соединениями (реакция Фриделя – Крафтса) также можно формально отнести к реакциям 1,4-сопряженного присоединения, в которых роль С-нуклеофила играют электронообогащенные ароматические или гетероароматические фрагменты. В этих реакциях высокую активность и энантиоселективность проявляют разработанные MacMillan¹⁰⁵ хиральные производные имидазолидин-4-она, активирующие α,β -енали путем обратимого образования иминиевых ионов (см. рис. 6, переходное состояние **d8**).

Благодаря использованию катализатора этого типа Kim с соавт.¹⁰⁶ удалось ввести в β -положение кротонового альдегида (**10**) арильный фрагмент и сформировать хиральный центр на ключевой стадии синтеза (+)-куркуфенола — сесквитерпена, выделенного из морских губок *Didiscus flavus* и *Epipolasis* и проявляющего противогрибковую, противоопухолевую и противомаларийную активность.^{107, 108} В присутствии хирального имидазолидин-4-она (**2R,5R**)-**24** *N,N*-дибензил-*m*-анилидин (**25**) присоединяется к кротоновому альдегиду (**10**), давая аддукт **26** с выходом 90% и *ee* 90%; далее этот аддукт превращен в целевой продукт без использования хиральных реагентов и катализаторов.



Применение хиральных имидазолидин-4-онов в качестве органокатализаторов реакций Фриделя – Крафтса с участием производных индола и пиррола позволило осуществить энантиоселективный синтез ряда биологически активных веществ, содержащих эти гетероциклы. Так, в 2004 г. MacMillan с соавт.¹⁰⁹ применил катализируемую энантиомером (**2S,5S**)-**24** реакцию производного триптамина **27** с акролеином (**21**) на стереоселективной стадии синтеза алкалоида (–)-флюстрамина В, представителя семейства алкалоидов, выделенных из мшанки *Flustra foliacea* L.,^{110–112} эффективного блокатора калиевых каналов,¹¹³ релаксанта скелетной и гладкой мускулатуры.¹¹⁴ Продукт присоединения **28** при обработке боргидридом натрия давал трициклическое соединение **29** (с довольно высоким энантиомерным избытком), превращаемое далее в целевой продукт (схема 5).

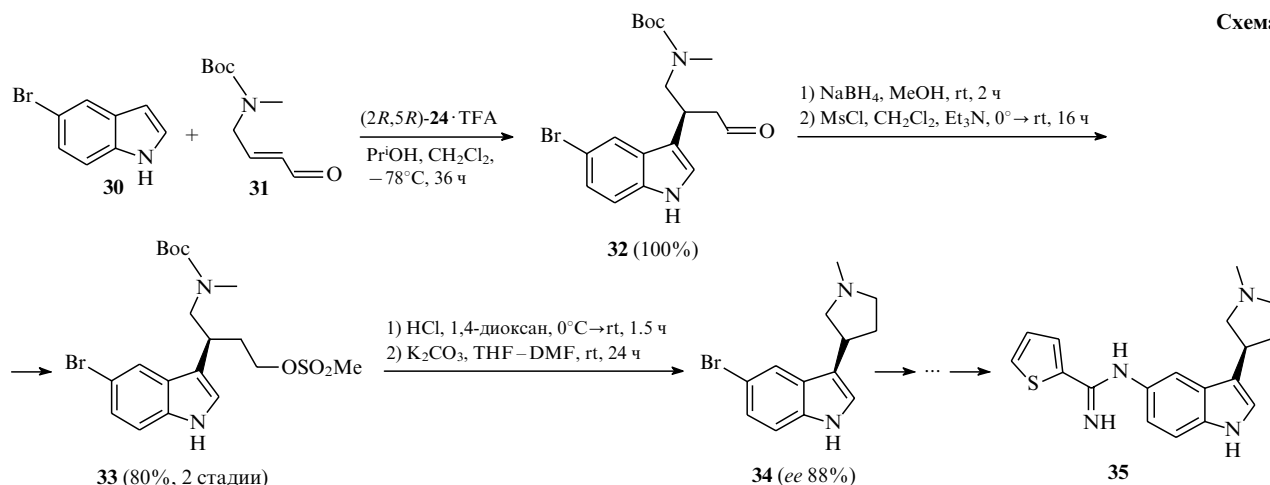
Недавно Hanessian и соавт.¹¹⁵ использовали этот подход для получения хиральных производных пирролидина, содержащих в положении 3 индолный заместитель. Броминдол **30** эффективно взаимодействует с еналем **31** в присутствии соли катализатора (**2R,5R**)-**24**, давая продукт присоединения **32** с близким к количественному выходом и *ee* 88%. Далее аддукт **32** с помощью последовательности превращений, включающей восстановление альдегидной группы боргидридом натрия до гидроксиметильной, мезилирование последней под действием системы $\text{MsCl} - \text{Et}_3\text{N}$, снятие защиты и циклизацию соединения **33**, был превращен в производное пирролидин-3-индола **34** (*ee* 88%), являющееся непосредственным предшественником амида **35**. Соединение **35** — высокоактивный ингибитор нейрональной NO-синтазы и серотониновых 5-HT1B/1D-рецепторов — было получено ранее лишь в рацемической форме. Разработанный асимметриче-



Boc — *трет*-бутилоксикарбонил.

Схема 5

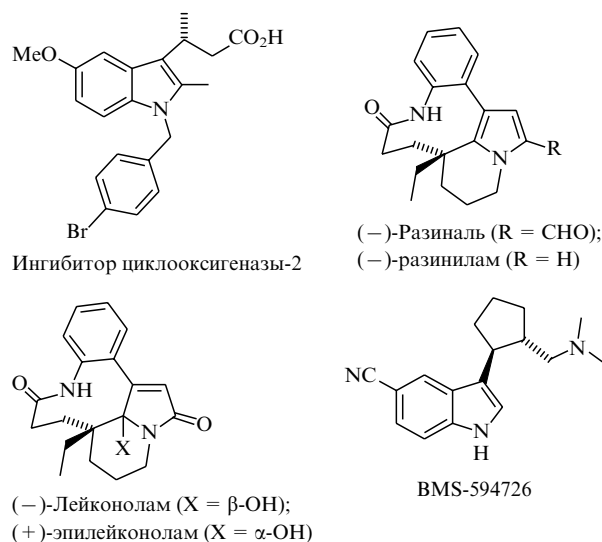
Схема 6



TFA — трифторуксусная кислота.

ский синтез имеет важное значение, так как может привести к созданию хиральных лекарственных препаратов для лечения мигрени (схема 6).¹¹⁶

Асимметрические реакции присоединения производных пиррола и индола к α,β -еналам в присутствии органокализаторов МакМиллана были использованы для получения ряда других кандидатов в лекарственные препараты, находящихся на разных стадиях предклинических и клинических испытаний, в том числе ингибитора циклооксигеназы-2,¹¹⁷ ингибитора обратного захвата серотонина BMS-594726,¹¹⁸ алкалоидов (–)-разиналя (rhazinal), (–)-разинилама (rhazipilam), (–)-лейконолама (leuconolam), (+)-эпилейконолама.¹¹⁹ Их синтезы принципиально не отличались от рассмотренных выше (см. схемы 5, 6), поэтому мы не будем подробно на них останавливаться.



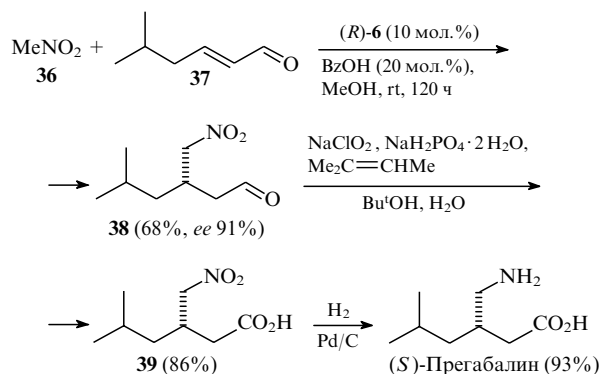
в. Реакции α,β -еналей с нитроалканами

Значительную группу асимметрических реакций α,β -еналей с C-нуклеофилами в присутствии хиральных органокализаторов составляют реакции с нитроалканами, продукты которых, γ -нитроальдегиды, являются непосредственными предшественниками липофильных аналогов ^{120–122} γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) — важнейшего нейромедиатора ^{123, 124} центральной нервной системы млекопитающих — и некоторых других типов лекарственных препара-

тов. В качестве катализаторов этих реакций хорошо зарекомендовали себя производные *O*-триметилсилилпролинола.

В 2007 г. Hayashi и соавт.⁹⁹ впервые получили органокализатором путем *S*-энантиомер антиконвульсанта прегабалин,¹²² применяемого для лечения эпилепсии и невропатической боли.⁴ Синтез препарата включал асимметрическую реакцию нитрометана (36) с α,β -еналем 37 в присутствии катализатора (*R*)-6, приводящую к аддукту Михаэля 38, который далее был превращен в прегабалин через стадию образования γ -нитрокислоты 39 (схема 7). Ранее для энантиоселективного синтеза прегабалина применяли довольно токсичные катализаторы на основе комплексов алюминия¹²⁸ или гадолиния¹²⁹ и цианидов металлов,^{128, 129} поэтому предложенный подход предпочтительнее с точки зрения принципов «зеленой» химии.¹³⁰

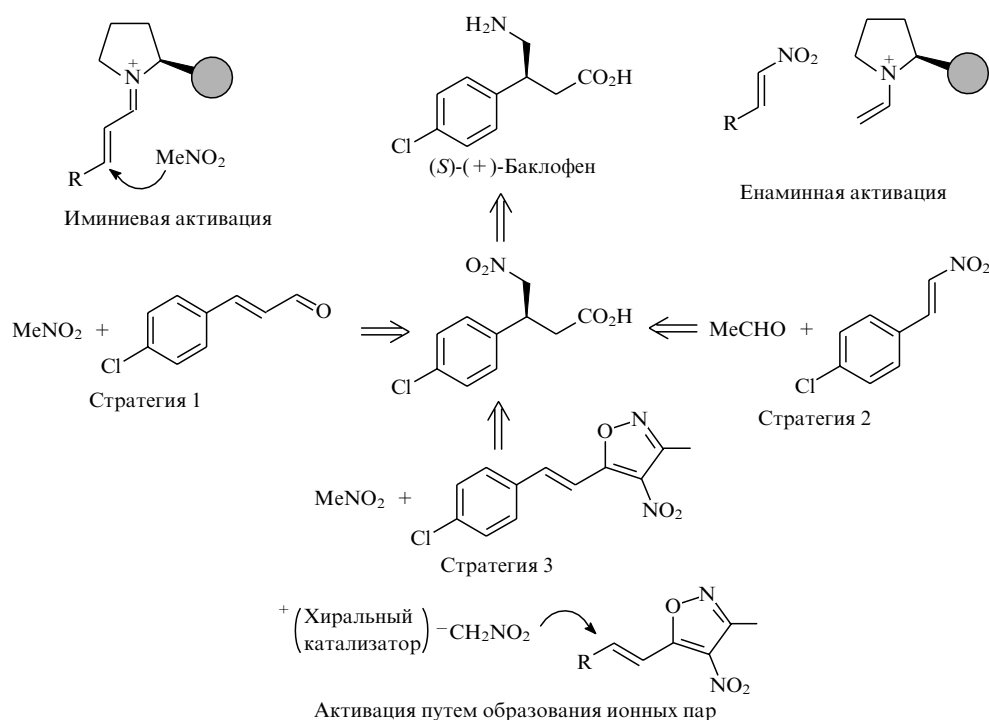
Схема 7



Органокализаторная реакция Михаэля оказалась эффективным методом синтеза хирального препарата баклофен,^{131–134} являющегося мощным агонистом ГАМК_B-рецепторов. Хотя баклофен в настоящее время применяется в виде рацемата, известно, что более высокой биологической активностью обладает *R*-энантиомер этого препарата.¹³⁵ Недавно было разработано несколько органокализаторных подходов к энантиоселективному синтезу *S*- или *R*-энантиомера баклофена (схема 8), в которых использовались различные типы электрофилов и способы активации реагентов, в том числе иминиевая,^{55, 99–101, 136} енаминная^{137, 138} (см. рис. 6), путем образования хиральных ионных пар

¶ Другие органокализаторные методы синтеза прегабалина^{92, 125–127} см. в разделе III.3 (схемы 28 и 29).

Схема 8

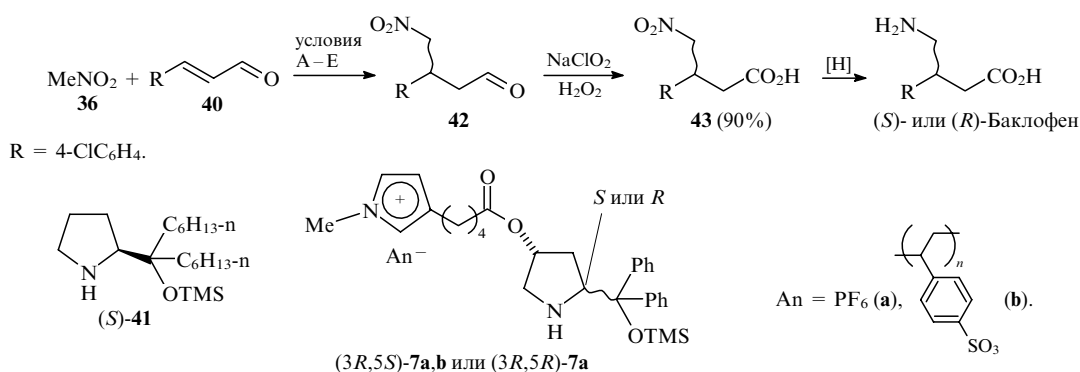


(см. рис. 4),^{139, 140} и некоторые другие органокалитические подходы,⁹² которые демонстрируют широкие возможности современного органокализа.

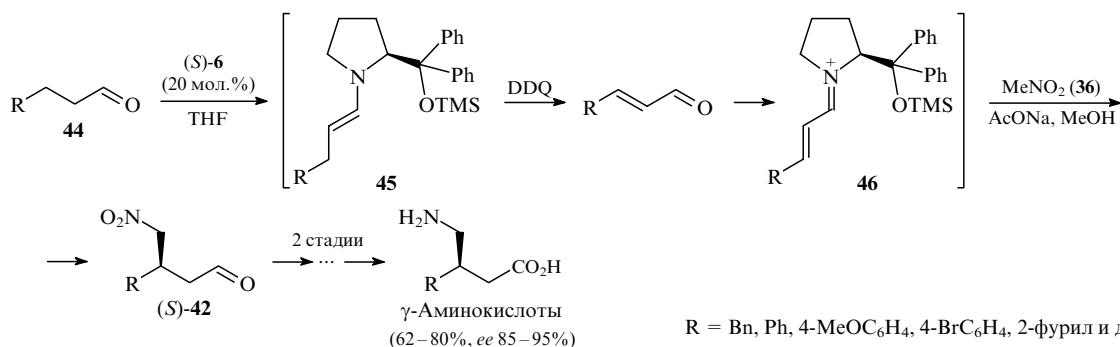
В 2007 г. Palomo и соавт.⁵⁵ синтезировали ключевой интермедиат для получения (S)-(+)-баклофена с помощью асимметрического присоединения нитрометана (**36**) к еналю **40**. Реакцию проводили в водной среде, а катализатором служил пролинол (S)-**41**, содержащий гидрофобные длинноцепочечные алкильные группы. В предложенных условиях γ -нитроальдегид **42** образовывался с умеренным выходом (69%), но имел высокое значение *ee* (95%) (схема 9, условия *a*). Соединение **42** легко превращалось в баклофен через стадию образования γ -нитрокислоты **43**. Предпринимались попытки усовершенствовать процесс, используя другие растворители, катализаторы и добавки кислот или оснований

(см. схему 9, условия *b–d*).^{99–101, 136} Наиболее высокая энантиоселективность (97%) была достигнута китайскими исследователями¹⁰¹ при проведении реакции в этаноле в присутствии системы дифенилпролинол (S)-**6**–бензойная кислота (см. схему 9, условия *d*). С практической точки зрения заслуживают внимания разработанные авторами обзора катализаторы этой реакции (3*R*,5*S*)-**7a** или (3*R*,5*R*)-**7a** (An = PF₆)¹³⁶ и (3*R*,5*S*)-**7b** (An — сульфатированный полистирол),¹⁴¹ содержащие «встроенный» в молекулу катион имидазолия. С помощью этих катализаторов можно получать оба энантиомера хирального препарата, а сами катализаторы можно регенерировать и использовать многократно (в атмосфере аргона более 10 раз¹⁴²), хотя при катализе ими энантиоселективность реакции (90%) была несколько ниже, чем в присутствии соединений **6** и **41**

Схема 9



Условия	Катализатор	Добавки (количество, мол. %)	Растворитель	Темпера- тура	Время, ч	Выход, %	<i>ee</i> , %	Ссыл- ки
<i>a</i>	(S)- 41 (5 мол. %)	BzOH (5)	H ₂ O	rt	16	69	95 (<i>S</i>)	55
<i>b</i>	(R)- 6 (2 мол. %)	AcOLi (10)	CH ₂ Cl ₂ –MeOH	rt	84	61	95 (<i>R</i>)	100
<i>c</i>	(S)- 6 (10 мол. %)	BzOH (20)	MeOH	rt	17	83	94 (<i>S</i>)	99
<i>d</i>	(S)- 6 (20 мол. %)	BzOH (20)	EtOH	0°C	15	75	97 (<i>S</i>)	101
<i>e</i>	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 7a,b или (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 7a (10 мол. %)	Без добавок	MeOH	rt	24	91	90–91 (<i>S</i> или <i>R</i>)	136

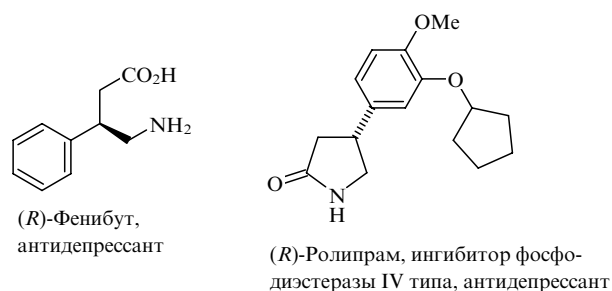


(схема 9, условия *e*). Асимметрические реакции в присутствии модифицированных ионными группами органокализаторов рассмотрены в недавно опубликованных обзорах^{143–145}.

Глубокое понимание механизмов органокалитических реакций позволило Hayashi с соавт.¹⁴⁶ разработать элегантный способ получения γ -нитроальдегидов **42** из алканалей **44** и нитрометана (**36**) в присутствии окислителя — 2,3-дихлор-5,6-дицианохинона (DDQ), обеспечивающего генерирование в реакционной массе электродефицитного алкена (схема 10). Эта реакция представляет собой четырехстадийный однореакторный (one-pot) процесс, включающий образование енаминов **45** из алканалей **44** и катализатора (*S*)-**6**, их окисление под действием DDQ, образование иминиевых катионов **46** и присоединение к последним нитрометана (**36**) в присутствии ацетата натрия с высвобождением катализатора (*S*)-**6**. Полученные γ -нитроальдегиды **42** могут быть

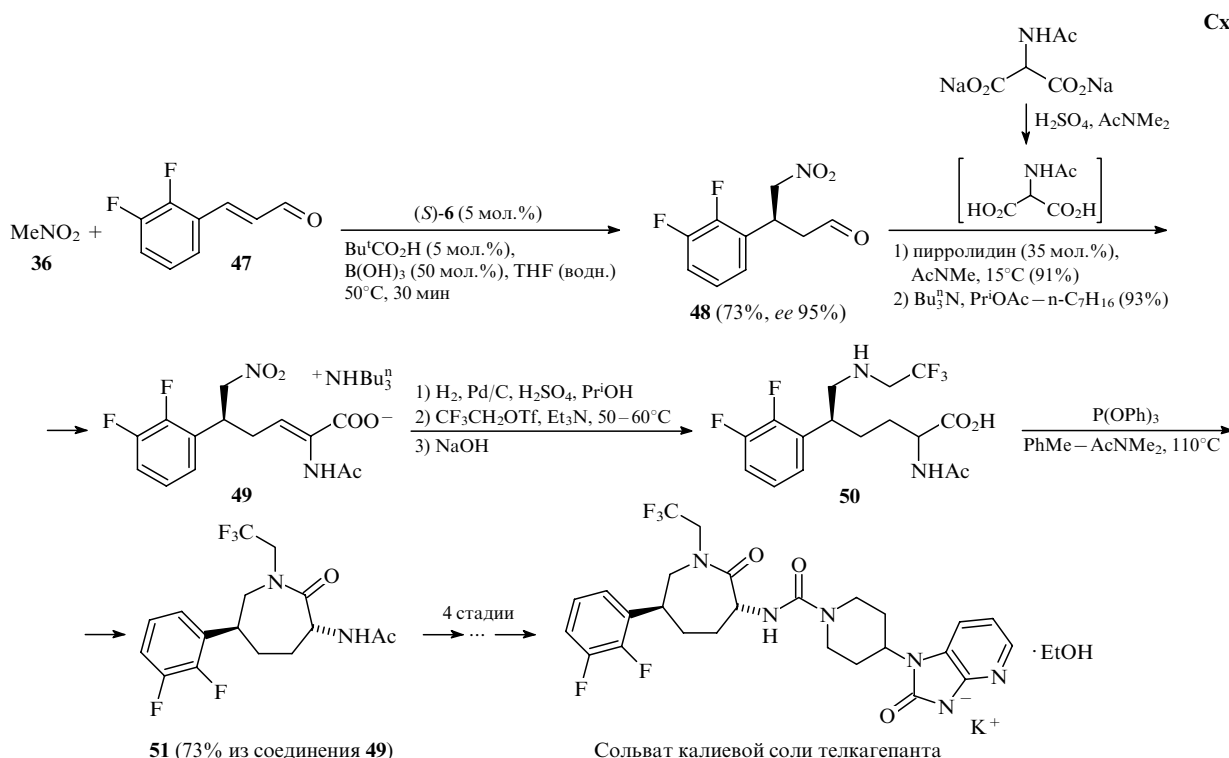
превращены в γ -аминокислоты, в том числе в (*S*)-(+)-баклофен и его аналоги.[†]

Асимметрические реакции нитрометана (**36**) с коричным альдегидом и его производными в присутствии органокализаторов пролинольного типа были с успехом применены на ключевых стадиях синтеза других практически важных аналогов ГАМК, в том числе антидепрессанта фенибута¹³⁶ и ингибитора фосфодиэстеразы IV типа ролипрама^{55, 136} (рис. 9). Асимметрический синтез указанных аналогов ГАМК весьма ценен, так как лишь один из энантиомеров



† Другие методы синтеза баклофена в присутствии органокализаторов включают реакции ацетальдегида^{137, 138} (схема 23) или диэтилмалоната (**2c**) с β -нитро-4-хлорстиролом¹⁴⁷ (схема 27) и присоединение нитрометана (**36**) к халкону¹³⁹ (схема 19) или 4-нитро-5-стирилизоксазолу¹⁴⁰ (схема 34).

Рис. 9. Лекарственные препараты (*R*)-фенибут и (*R*)-ролипрам, получаемые органокалитическим путем.



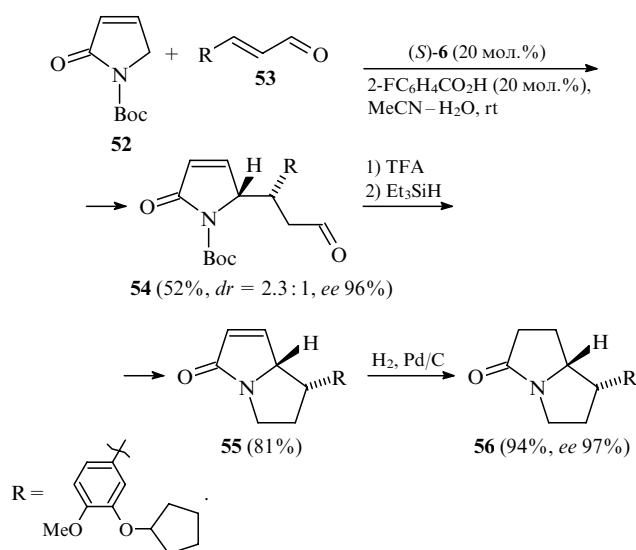
обладает выраженными биологическими свойствами, в то время как второй менее активен (см. также (*S*)-прегабалин,¹⁴⁸ (*R*)-баклофен,¹³⁵ (*R*)-фенибут¹⁴⁹ и (*R*)-ролипрам¹⁵⁰).

Хи и соавт.¹⁵¹ предложили органокалитический подход к получению препарата телкагепант,^{152–154} который проходит клинические исследования как средство против мигрени (схема 11). Ключевой стереоцентр препарата был сформирован с помощью реакции нитрометана (**36**) с 2,3-дифторкоричным альдегидом (**47**) в присутствии соединения (*S*)-**6**, приводящей к хиральному аддукту Михаэля **48** с выходом 73% и *ee* 95%. Далее нитроальдегид **48** с помощью катализируемой пирролидином реакции Дёбнера–Кнёвенагеля был превращен в енамин **49**, который, в свою очередь, через стадию получения соединения **50** был преобразован в азапинон **51**, представляющий собой хиральный фрагмент молекулы телкагепанта (см. схему 11).

г. Реакции α,β -еналей с производными 2-гидроксипиррола, 2-гидроксифурана (реакция Мукаймы–Михаэля) и 2-фурилборной кислоты

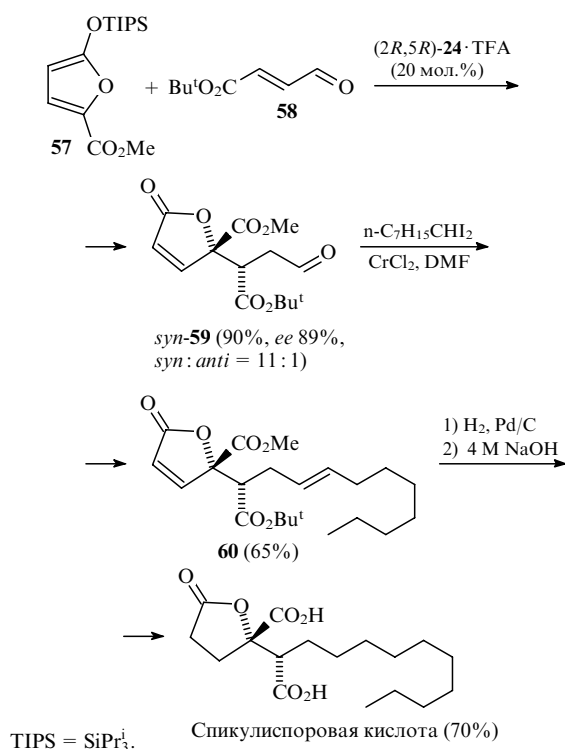
При катализе *O*-триметилсилил- α,α -диарилпролинолами и имидазолидинонами в реакции с α,β -еналами вступают *N*-защищенные 2-гидроксипирролы (пирролин-2-оны) и кремниевые эфиры 2-гидроксифуранов (реакция Мукаймы–Михаэля), при этом формируется связь между атомами углерода C(5) гетероцикла и C(3) еналя, один из них или оба (в случае 3-замещенных производных акролеина) становятся хиральными.

Так, Chen и соавт.¹⁵⁵ обнаружили, что *N*-*mpem*-бутилокарбонил-1-гидроксипиррол **52** образует с замещенным коричным альдегидом **53** при катализе системой (*S*)-**6**–*o*-фторбензойная кислота продукт присоединения **54** с удовлетворительным выходом и умеренной диастереоселективностью (сложность формирования хирального центра в γ -положении к альдегидной группе отмечалась в разделе III.1.а), но энантиомерный избыток требуемого диастереомера весьма высок (96%). Аддукт **54** в результате последовательности реакций снятия защиты, циклизации и дегидроксилирования был превращен в бициклический амин **55**, являющийся непосредственным предшественником соединения **56** — ингибитора аденозинмонофосфатзависимой фосфодиэстеразы IV.^{156, 157}



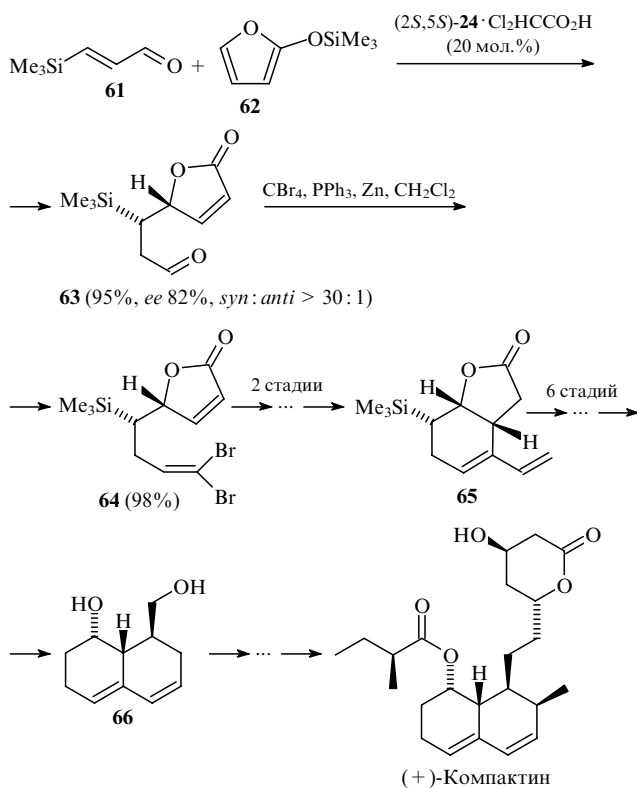
Значительный интерес представляют асимметрические реакции Мукаймы–Михаэля, в которых роль донора Михаэля играют защищенные 2-гидроксифураны. Эти реак-

ции, которые в определенной степени можно рассматривать как разновидность реакций Фриделя–Крафтса, хорошо идут в присутствии хиральных производных имидазолидин-4-она (об использовании катализаторов МакМиллана в реакциях Фриделя–Крафтса с участием производных пиррола и индола см. также раздел III.1.б) и приводят к пятичленным лактонам (бутенолидам), структурный фрагмент которых встречается во многих природных соединениях. В 2003 г. MacMillan с соавт.¹⁵⁸ использовал органокалитическую реакцию Мукаймы–Михаэля фурана **57** с α,β -ненасыщенным альдегидом **58** в синтезе спикулиспоровой кислоты, выделенной из культур грибов *Penicillium spiculispurum* L. и *P.* типов¹⁵⁹ и применяемой для экстракции катионов тяжелых металлов.¹⁶⁰ В присутствии имидазолидинона (2*R*,5*R*)-**24** эта реакция приводит к бутенолиду *syn*-**59**, который был превращен в спикулиспоровую кислоту с помощью последовательности реакций олефинирования по Такаи (соединение **60**), каталитического гидрирования связей C=C и гидролиза сложноэфирных групп. Примечательно, что при замене объемной *tert*-бутильной группы в соединении **58** на метильную в присутствии того же катализатора образуется бутенолид *anti*-**59** с высокой диастereo- и энантиоселективностью (*syn*:*anti* = 1:22, *ee* 97%), что открывает путь к 5-эписпикулиспоровой кислоте.

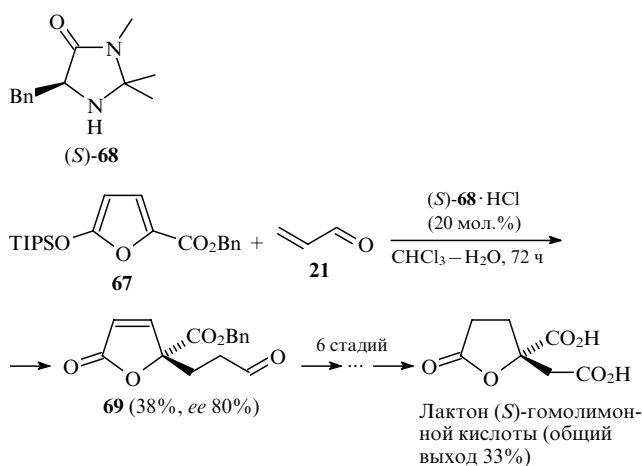


В 2006 г. Robichaud и Tremblay¹⁶¹ применили аналогичный подход для получения (+)-компактина,^{162–166} ингибитора HMG-CoA (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктазы). Взаимодействие 3-триметилсилилакролеина (**61**) с 2-силилоксифураном **62** в присутствии имидазолидинона (2*S*,5*S*)-**24** дало продукт присоединения **63**. Следует отметить, что присутствие в акцепторе **61** TMS-группы способствует повышению энантиоселективности реакции, энантиомерный избыток полученного в тех же условиях аддукта фурана **62** с незамещенным акролеином (**21**) составлял лишь 33%. Олефинирование бутенолида **63** по Кори–Фуксу привело к дибромалкену **64**, который был превращен в бициклический лактон **65** и затем (в 6 стадий) в соединение **66**,¹⁶⁷ содержащее два аннелированных циклогексеновых кольца и

являющееся непосредственным предшественником (+)-компактина. Интересно отметить, что лактонный фрагмент компактина также может быть сформирован с помощью другого органокаталитического процесса, а именно катализируемой (*S*)-пролином реакции аминоксилирования.¹⁶⁸



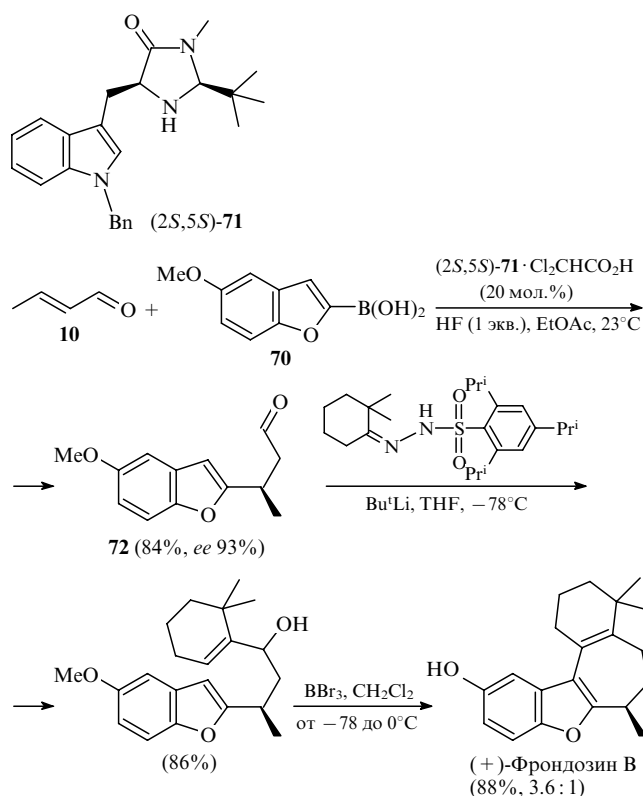
Недавно Pansare и соавт.¹⁶⁹ разработали метод синтеза лактона (*S*)-гомолимонной кислоты, включающий органокаталитическую реакцию Мукамы–Михаэля. Силилоксифуран **67** присоединяли к акролену (**21**) в присутствии имидазолидинона (*S*)-**68**, получая аддукт **69**, который в 6 стадий превращали в целевой продукт с общим выходом 33%.



Вероятно, используя разработанный метод и вводя в реакцию катализатор (*R*)-**68**, можно получить (*R*)-гомолимонную кислоту, которая участвует в биосинтезе L-лизина, присутствует в некоторых дрожжах и грибах¹⁷⁰ и является компонентом Fe–Mo-кофактора нитрогеназы.¹⁷¹

MacMillan и соавт.¹⁷² обнаружили, что региоспецифичным активатором производных фурана в органокаталитических реакциях с α,β -непределеными альдегидами может

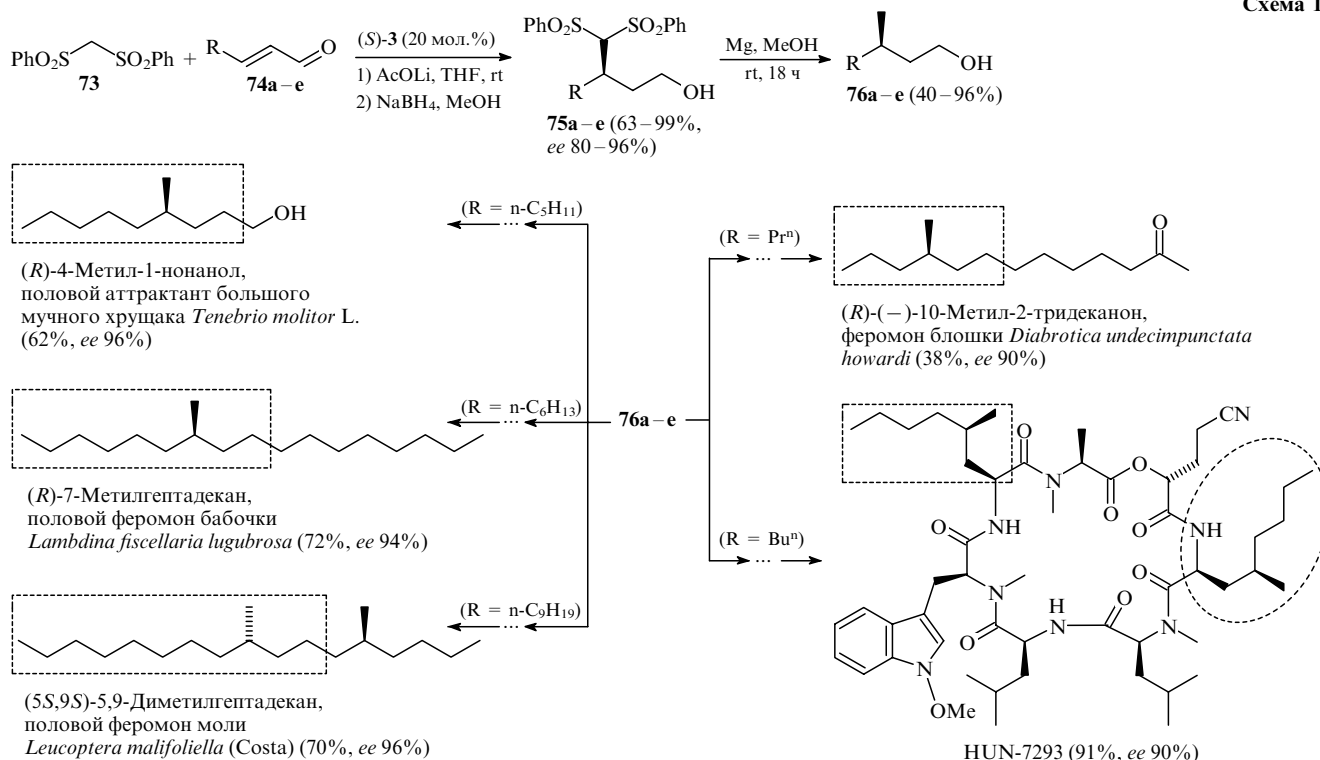
служить группа B(OH)_2 . Они предложили оригинальный подход к синтезу (+)-фрондозина В, сесквитерпена, выделенного из морских губок *Dysidea frondosa* и обладающего противовоспалительной и противоопухолевой активностью,^{173–178} с формированием стереоцентра молекулы сесквитерпена с помощью реакции бороновой кислоты бензофуранового ряда **70** с кротоновым альдегидом (**10**) в присутствии имидазолидинона (*2S,5S*)-**71**. Эта впервые обнаруженная авторами реакция эффективно протекает в присутствии кислотного сокатализатора (дихлоруксусной кислоты) и эквимольной добавки HF, давая аддукт **72**. Циклическая система природного сесквитерпена вводится в него в две стадии, при этом суммарный выход (+)-фрондозина В в расчете на соединения **10** и **70** составляет 50% (в качестве минорного продукта образуется изомер фрондозина с иным расположением двойной связи). Этот метод значительно превосходит по простоте и эффективности известные способы получения (+)-фрондозина В (Danishefsky,¹⁷⁹ 2001 г.: 17 стадий, выход 1%; Trauner,^{180, 181} 2002 г.: 20 стадий, 7%; Ovaska,¹⁸² 2009 г.: 10 стадий, 13%) и является великолепной демонстрацией огромного синтетического потенциала органокатализа.



д. Реакции α,β -еналей с дисульфилметанами

К числу важнейших нуклеофилов в асимметрических реакциях Михаэля принадлежат дисульфилметаны, позволяющие вводить в β -положение к альдегидной группе дисульфилметильную группу, которая является синтетическим эквивалентом метильной группы.¹⁸³ И эти реакции обычно проводят в присутствии *O*-триметилсилил- α,α -диарилпропиолов — наиболее универсальных катализаторов реакций α,β -еналей с метиленактивными соединениями. Соединения, в которых хиральный атом углерода связан с метильной группой, широко распространены в природе (изопреноиды, терпены) и являются важными «синтетическими блоками» для получения хиральных биологически активных веществ.

Схема 12

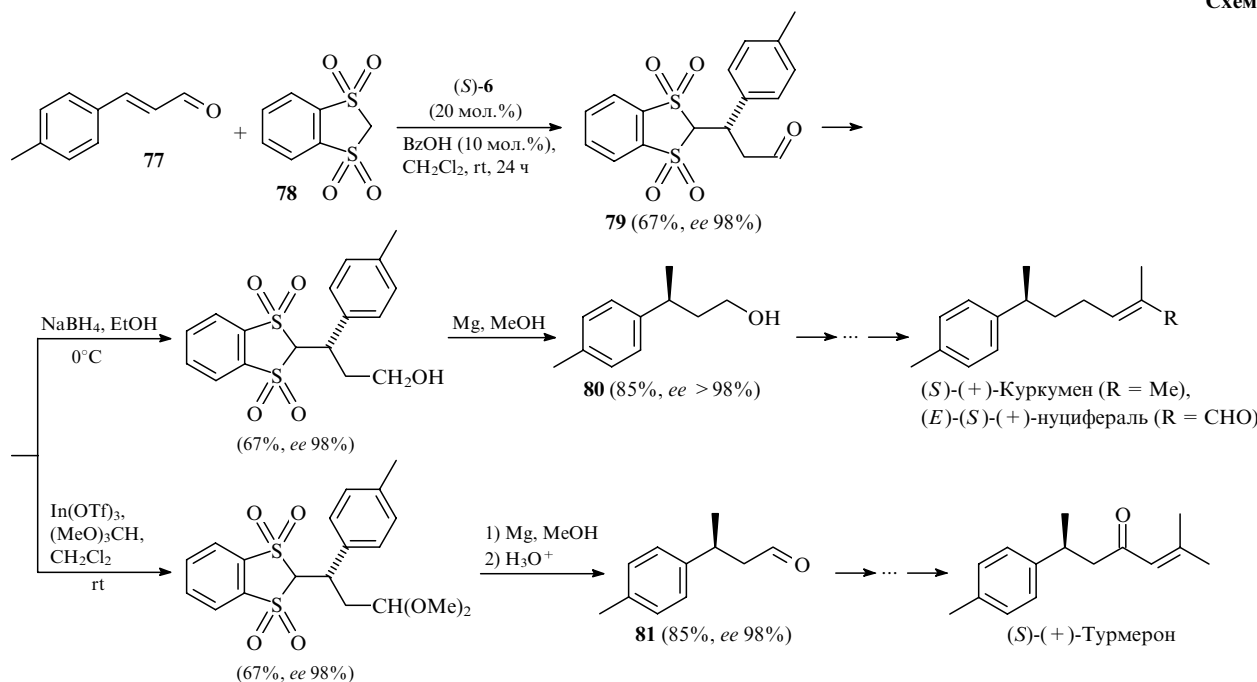


R = Pr^n (a), Bu^n (b), $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (c), $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (d), $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$ (e).

Alemán и соавт.¹⁸⁴ применили катализируемое соединением (S)-3 асимметрическое присоединение ди(фенилсульфонил)метана (**73**) к алифатическим α,β -еналам **74a-e** с последующим восстановлением *in situ* образующихся хиральных аддуктов боргидридом натрия для синтеза оптически активных 3-[ди(фенилсульфонил)метил]замещенных алканолов **75** (схема 12).[‡] Продукты **75a-e** образуются при этом с высо-

кими выходом и энантиоселективностью. Ди(фенилсульфонил)метильная группа в соединениях **75** легко превращается в метильную под действием магния в метаноле. Полученные таким образом 3-метилзамещенные спирты **76a-e** являются ценными интермедиатами в синтезе хиральных биологически активных веществ. Так, соединение **76a** применяется для получения феромона блошки *Diabrotica undecimpunctata howardi*,¹⁸⁵ соединение **76b** — в синтезе противовоспалительного средства HUN-7293¹⁸⁶ и некоторых феромонов,¹⁸⁷ спирт **76c** является предшественником полового аттрактанта

Схема 13



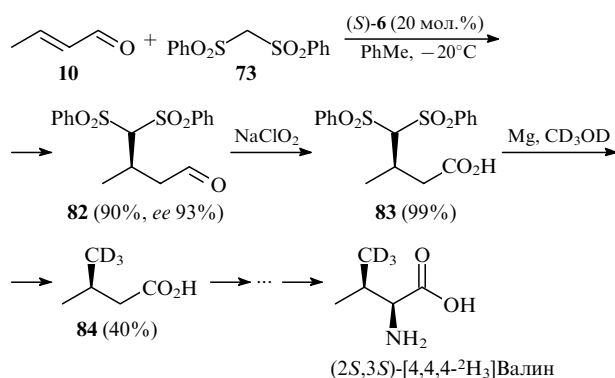
‡ На схеме 12 штриховыми линиями выделены фрагменты целевых молекул, формируемые на органокалитической стадии синтетической последовательности.

большого мучного хрущака *Tenebrio molitor* L.,¹⁸⁸ продукты **76d,e** используются для получения феромонов бабочки *Lambdina fiscellaria lugubrosa*,¹⁸⁹ каштанового хрущака *Tribolium castaneum*,¹⁹⁰ некоторых других феромонов,¹⁹¹ а также липидов,¹⁹² содержащихся в морских водорослях (см. схему 12).

Palomo и соавт.¹⁹³ показали, что ароматические α,β -ненасыщенные альдегиды также способны присоединять метилбензис(сульфоны) при катализе соединением (*S*)-**6**, что можно использовать в синтезе некоторых сесквитерпенов,^{194–197} в частности (*S*)-(+)-куркумена, (*E*)-(*S*)-(+)-нуциферала и (*S*)-(+)-турмерона. Так, взаимодействие α,β -ненасыщенного альдегида **77** с биссульфоном **78** в присутствии катализатора (*S*)-**6** привело к аддукту Михаэля **79**. Из соединения **79** далее реакциями восстановления (ацетализации) и десульфуризации были получены 3-арилзамещенные производные бутанола **80** и бутанола **81**, которые известными методами, обеспечивающими сохранение хирального центра, были превращены в целевые сесквитерпены (схема 13).

Легкость десульфуризации хиральных продуктов присоединения метилбензис(сульфонов) к α,β -еналам позволяет получать органокалитическим путем α -аминокислоты, содержащие изотопные метки ^2H и ^{13}C , которые используют при изучении метаболизма природных соединений.¹⁹⁸ В 2009 г. Mouapo и Rios с соавт.¹⁹⁹ предложили эффективный метод синтеза (2*S*,3*S*)-[4,4,4- $^2\text{H}_3$]валина из продукта **82** асимметрического присоединения ди(фенилсульфонил)метана (**73**) к кротоновому альдегиду (**10**) в присутствии соединения (*S*)-**6**. Метод включал окисление альдегидной группы в сульфоне **82** действием NaClO_2 , десульфуризацию образующейся карбоновой кислоты **83** действием магния в CD_3OD с получением [4,4,4- $^2\text{H}_3$]изопентановой кислоты **84** (схема 14). Применяя различные энантимеры катализатора **6**, таким путем можно синтезировать оба энантиомера соединения **84**, являющегося интермедиатом для получения дейтерированного валина (органокалитическое α -аминирование^{200,201}), при этом метод отличается от известного 9-стадийного синтеза (2*S*,3*S*)-[4,4,4- $^2\text{H}_3$]валина²⁰² меньшим числом стадий, более высоким выходом продукта и отсутствием необходимости использования дорогостоящих дейтерированных реагентов.

Схема 14



2. Реакции С-нуклеофилов с α,β -ненасыщенными кетонами

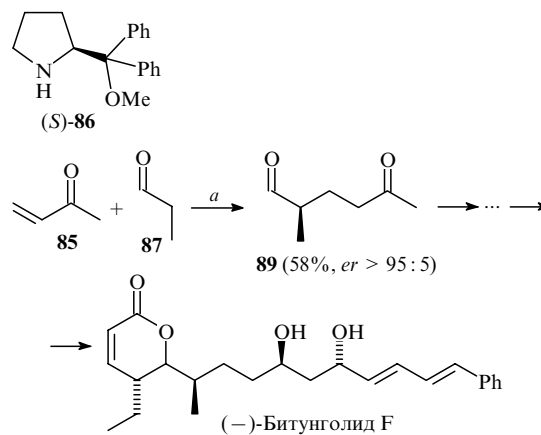
Асимметрическое 1,4-сопряженное присоединение С-нуклеофилов к α,β -ненасыщенным кетонам является эффективным методом построения ряда хиральных структурных фрагментов, которые распространены в природных соединениях и хиральных биологически активных веществах или используются на ключевых стадиях их синтеза. К ним относятся фрагменты хиральных 1,5-дикарбонильных (карбоксильных)

соединений, циклогексановый, циклогексеновый и пирролидиновый циклы и др. В органокалитические реакции Михаэля способны вступать α,β -ненасыщенные кетоны линейного и циклического строения. Реакции с их участием рассмотрены отдельно, так как используемые в них катализаторы и способы активации реагентов различаются.

а. Присоединение С-нуклеофилов к ациклическим α,β -енонам

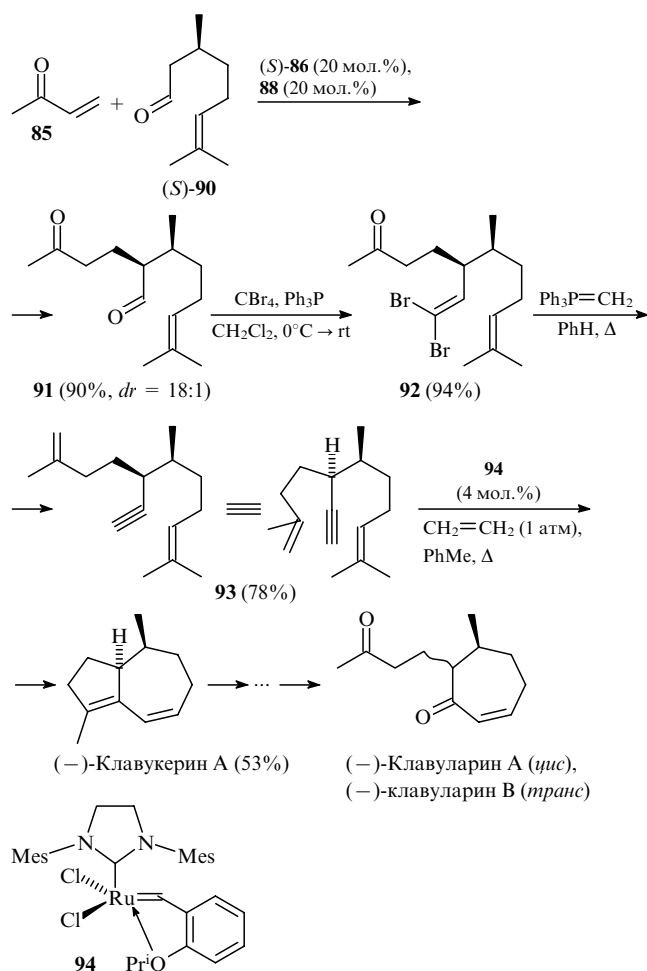
В 2005 г. Gellman и Chi⁵⁴ впервые показали, что альдегиды стереоселективно присоединяются к метилвинилкетону (**85**) в присутствии *O*-метилдифенилпропиола ((*S*)-**86**), давая хиральные 1,5-дикарбонильные соединения. По мнению авторов, в данном процессе катализатор активирует донорный компонент (например, пропаналь (**87**)) путем образования енамина (см. рис. 6). Положительное влияние на протекание реакции оказывает также добавка производного пирокатехина **88**, активирующего α,β -енон **85** посредством образования водородных связей с атомом кислорода карбонильной группы. При этом метиловый эфир (*S*)-**86** оказался значительно более активным катализатором этой реакции, чем используемые в реакциях С-нуклеофилов с еналами триметилсилильные эфиры диарилпропиола, например соединения (*S*)-**3** или (*S*)-**6** (см. раздел III.1).

Этот подход был использован другими исследователями для энантиоселективного получения природных соединений через стадию образования хиральных 1,5-дикарбонильных соединений. Так, с помощью катализируемой соединением (*S*)-**86** реакции метилвинилкетона (**85**) с пропаналем (**87**) в присутствии пирокатехина **88** (20 мол.%) и без растворителя Arseniyadis и Cossy с соавт.²⁰³ получили 2-метил-5-оксогоксаналь **89** с удовлетворительным выходом и весьма высокой энантиоселективностью. Аддукт Михаэля **89** был превращен далее в ингибитор фосфатазы (–)-битунголид **F** в 8 стадий без использования хиральных реагентов и катализаторов с общим выходом 20%.



a — (*S*)-**86** (5 мол.%), 3,4-(HO) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}_2\text{Et}$ (**88**) (20 мол.%), 5°C.

Metz и соавт.²⁰⁴ применили аналогичный подход для получения сесквитерпенов (–)-клавукина **A** и (–)-изоклавукина **A**, выделенных ранее из мягких морских кораллов *Clavularia koellikeri*.^{205–208} Стереодетерминирующей стадией синтеза явилась реакция Михаэля между (*S*)-цитронеллалем ((*S*)-**90**) и метилвинилкетона (**85**) в присутствии системы эфир пропиола (*S*)-**86** — диол **88**. В предложенных условиях стереоселективно образовывался кетоальдегид **91**, при этом в продукте преобладал требуемый диастереомер с *син*-расположением метильной и оксобутильной групп. Хемоселективное дибромолефинирование альдегидной группы в аддукте **91** и последующая обработка дибромидом **92** избытком

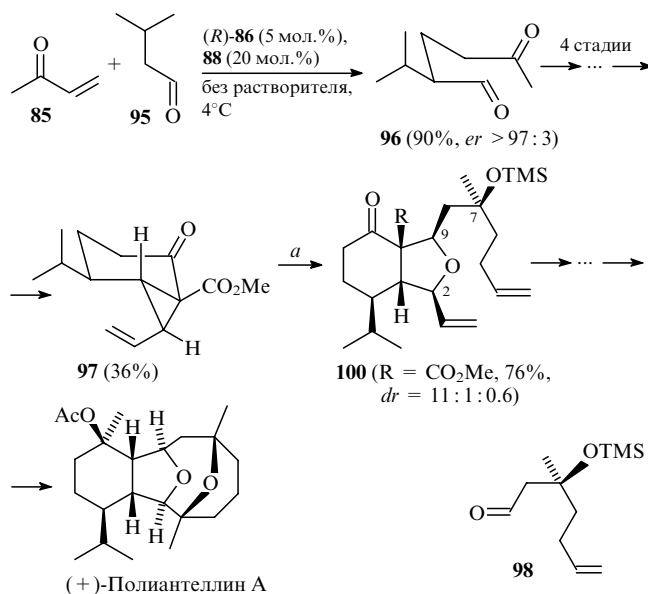


метилен(трифенил)фосфорана привели к диенину **93**. Синтез (–)-клавукурин А завершила реакция метатезиса диенина **93** с этиленом в присутствии рутениевого катализатора **94**. (–)-Клавукурин А может быть превращен известными методами в природные циклогептеноны (–)-клавуларин А²⁰⁹ и (–)-клавуларин В²⁰⁷ (clavularin).

При введении в указанную последовательность превращений (*R*)-цитронеллала ((*R*)-**90**) образуется диастереомерный (–)-изоклавукурин А.

Система пролинол (*R*)-**86** – диол **88** оказалась эффективной и в асимметрической реакции метилвинилкетона (**85**) с изовалериановым альдегидом (**95**),²¹⁰ которая является ключевой стадией синтеза выделенного из горгониевых кораллов *Gorgonian octocorals* метаболита (+)-полиантеллина А, проявляющего противомаларийную активность.^{211,212} Образующийся с выходом 90% аддукт Михаэля **96** в 4 стадии был превращен в бицикло[4.1.0]гептанон **97**. Диастереоселективное [3 + 2]-циклоприсоединение бициклического кетона **97**, содержащего напряженный циклопропановый фраг-

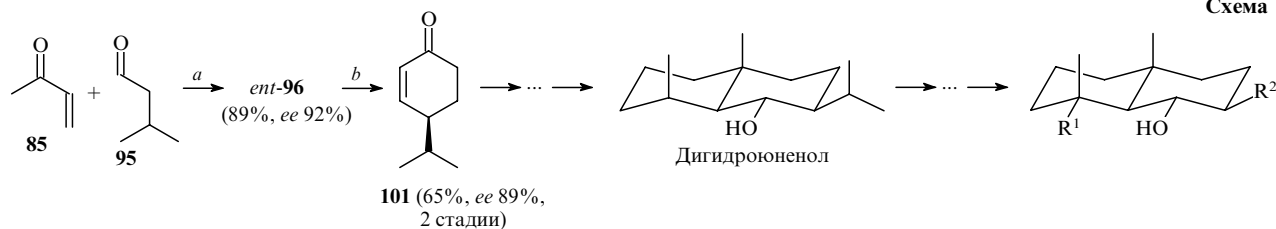
мент, к β-силилоксиальдегиду **98** в присутствии кислоты Льюиса **99** привело к тетрагидрофурану **100**, который был превращен в целевой продукт (вместе с главным изомером **100** образуются его эпимер по положению 7 и изомер с *trans*-расположением заместителей в положениях 2 и 9).



Предложенный Gellman и соавт.²¹³ органокалитический метод синтеза 1,5-дикарбонильных соединений оказался чрезвычайно полезен для получения производных циклогексенона, содержащих хиральный атом углерода в γ-положении к карбонильной группе. Такого типа соединения являются предшественниками представительного ряда сесквитерпенов (около 1000 соединений), проявляющих фунгицидную, антибактериальную и противоопухолевую активность. Ваган и соавт.^{214,215} превратили без выделения аддукт Михаэля *ent*-**96**, образующийся в катализируемой *O*-метилдифенилпролинолом ((*S*)-**86**) асимметрической реакции метилвинилкетона (**85**) с изовалериановым альдегидом (**95**), в кривом **101** с помощью внутримолекулярной альдольной конденсации под действием основания. Циклогексенон **101** послужил исходным соединением в синтезе дигидроюнонола (dihydrojunenol) — простейшего сесквитерпена в ряду эудесмановых терпенов, который, в свою очередь, был использован для получения других терпенов этого ряда, включая 4-эпиянол (eriajanol), дигидроксиэудесман (dihydroxyeudesmane), пигмол (pigmol) и эудесмантетраол (схема 15).

Органокалитическую стадию получения хирального циклогексенона **102** включает осуществленный Nicolaou с соавт.²¹⁶ полный синтез биюянагина А (biouyanagin) — сложного полициклического соединения, включающего се-

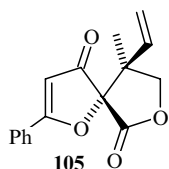
Схема 15



a — (*S*)-**86** (5 мол. %), **88** (20 мол. %), без растворителя, 4°C , 36 ч; b — LiOH , Pr^iOH , rt , 24 ч; 4-эпиянол ($\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{Pr}^i$);

пигмол ($\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{CMe}_2\text{OH}$); дигидроксиэудесман ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CMe}_2\text{OH}$); эудесмантетраол ($\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{CMe(OH)CH}_2\text{OH}$).

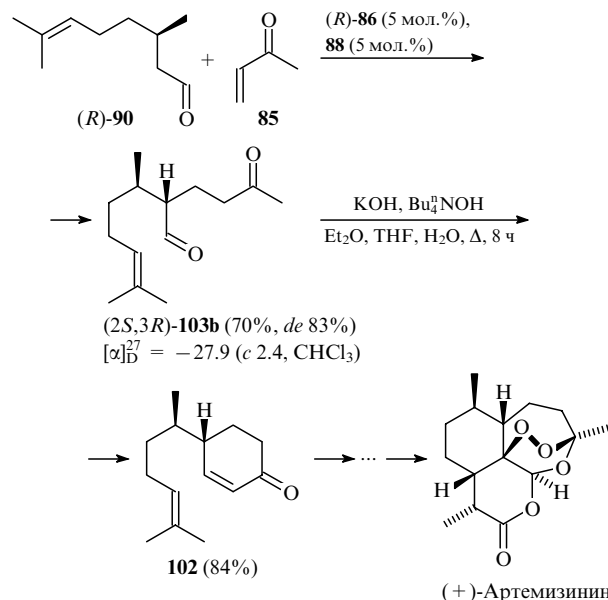
сквитерпеновый, циклобутановый и спиролактоновый фрагменты. Это соединение содержится в листьях зверобоя *Hupericum chinese* L. var. *salicifolium*, используемого в традиционной японской медицине. Кроме того, оно способно ингибировать репликацию ВИЧ в Н9-лимфоцитах.²¹⁷ Интермедиат (S) -4-((R)-6-метилгепт-5-ен-2-ил)циклогекс-2-енон (**102**), содержащий хиральный изопреноидный фрагмент в положении 4 карбоцикла, был получен с общим выходом 68% и диастереомерным избытком 86% в результате последовательности реакций присоединения (R)-цитронеллала ((R)-**90**) к енону **85** в присутствии каталитической системы пролинола (S)-**86**–диол **88** и внутримолекулярной кротоновой конденсации *in situ* образующегося аддукта Михаэля (2*S*,3*R*)-**103a** под действием едкого кали (схема 16). Терпеноид **102** был далее превращен в биюянагин А с помощью последовательности реакций метилирования реактивом Гриньяра и фотохимического [2+2]-циклоприсоединения получающегося производного циклогексадиена **104** к спиро соединению **105** (выход 54%).



Интересно отметить, что интермедиат **104** является антиподом природного терпена цингиберена.^{218–221}

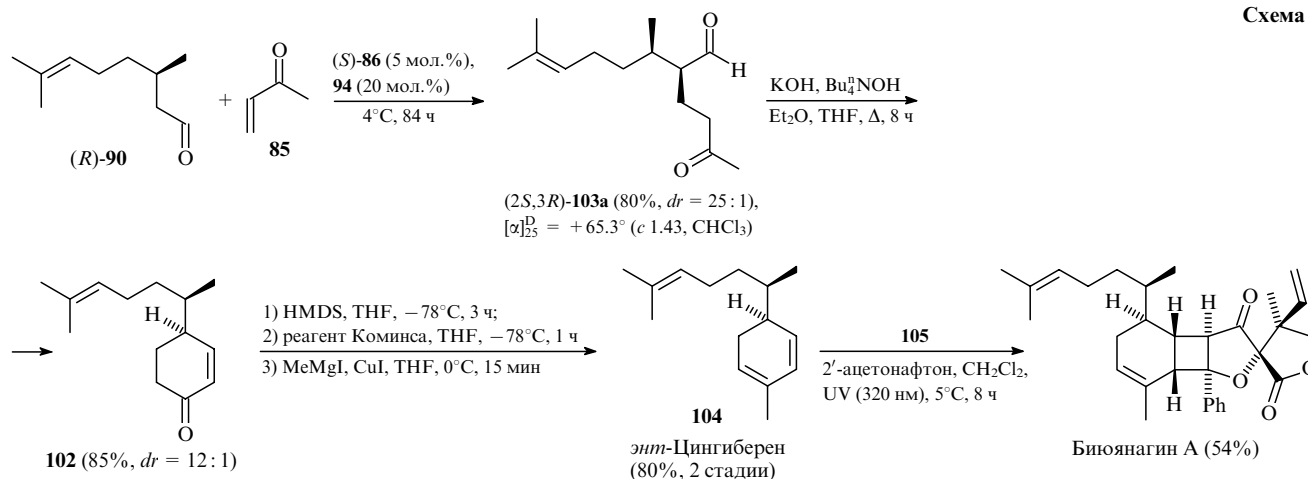
В 2010 г. Yadav и соавт.,²²² опираясь на результаты работы Nicolaou,²¹⁶ синтезировали сесквитерпеновый лактон (+)-артемизинин, включающий 7 стереоцентров и *эндо*-пероксидную группу. Это соединение содержится в лекарственных травах, растущих на территории Китая,²²³ и проявляет противомалярийную активность.^{224–226} Ключевой органокаталитической стадией синтеза также явилось 1,4-присоединение (R)-цитронеллала ((R)-**90**) к метилвинилкетону (**85**), однако авторы проводили эту реакцию в присутствии энантиомера катализатора (R)-**86**. Поскольку в синтезах Nicolaou²¹⁶ и Yadav²²² катализаторами служили антиподы соединения **86**, образующие продукты (2*S*,3*R*)-**103a** и (2*S*,3*R*)-**103b** также должны иметь разную абсолютную конфигурацию возникающего стереоцентра. Однако оба автора приписали соответствующим продуктам присоединения **103a** и **103b** одинаковую (2*S*,3*R*)-конфигурацию. При этом результаты Nicolaou хорошо коррелируют с данными Gellman и Chi,⁵⁴ которые показали, что продукты присоединения альдегидов к метилвинилкетону (**85**) в присутствии катализа-

тора (S)-**86** имеют 2*S*-конфигурацию. В то же время авторам работы²²² удалось превратить продукт **103b** в целевой (+)-артемизинин (7 стадий) и подтвердить его строение рентгеноструктурным анализом. Очевидна необходимость дополнительных исследований, направленных на установление строения продуктов **103**.



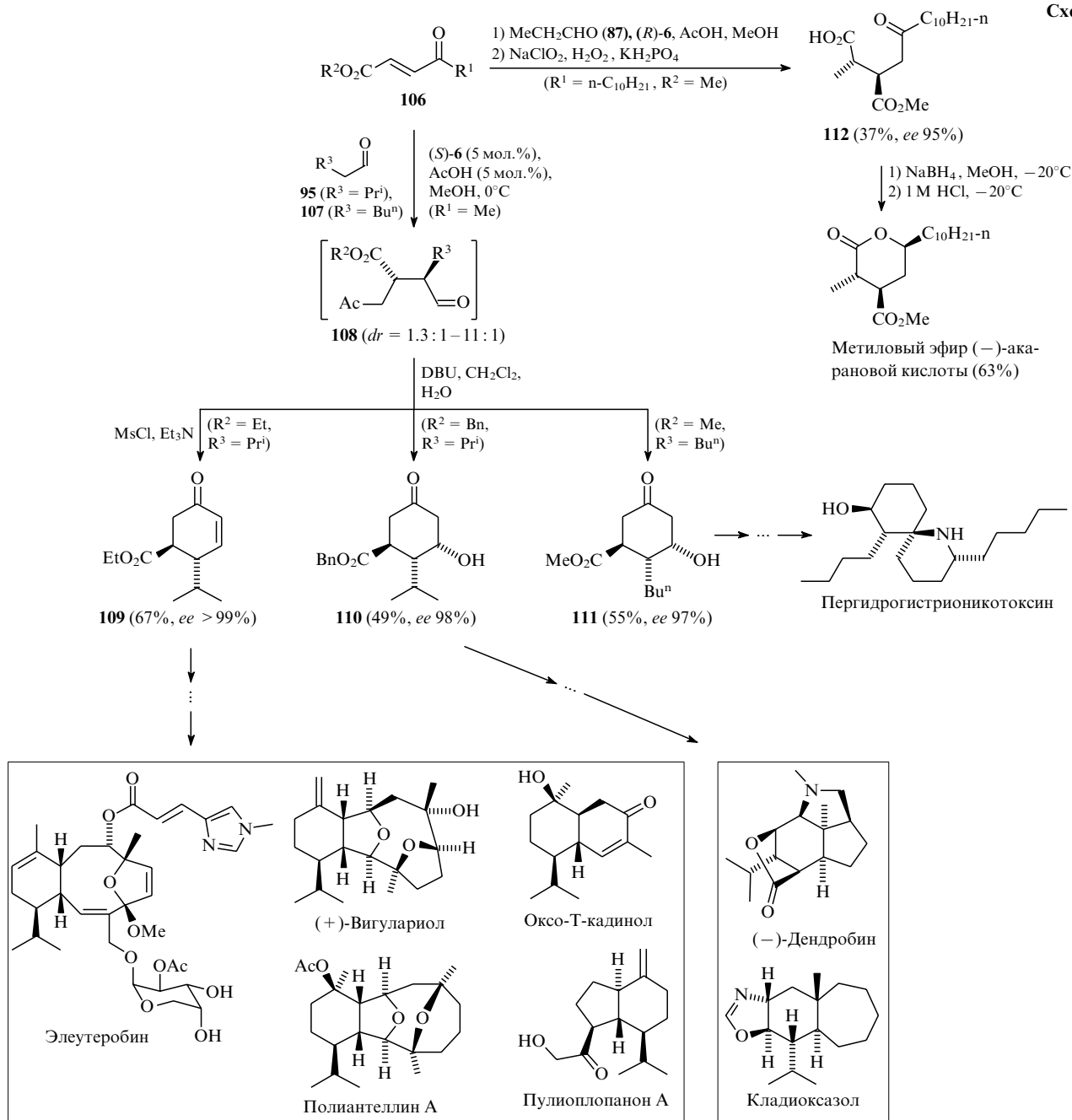
Ма и соавт.²²⁷ удалось значительно расширить область применения органокаталитической реакции альдегидов с α,β -ненасыщенными кетонами как эффективного инструмента в синтезе природных соединений, продемонстрировав, что в нее вступают α,β -ненасыщенные γ -кетозфиры **106**. Авторы обнаружили, что альдегиды (в частности, соединения **95**, **107**), активированные эфиром пролинола (S)-**6**, присоединяются к кетозфирам **106**, в результате получают хиральные интермедиаты **108**, содержащие две карбонильные и сложноэфирную группы (45–74%, *dr* = 1.3:1–11:1, *ee* 93–99%). В отличие от рассмотренных выше реакций альдегидов с метилвинилкетоном (**85**), реакции с участием кетозфиров **106** протекают при катализе пространственно затрудненным дифенилтриметилсилиловым эфиром пролинола **6**, по-видимому, из-за большей активности акцептора, содержащего сложноэфирную группу. Аддукты **108** без выделения с высокой стереоселективностью были превращены с помощью внутримолекулярной альдолизации под действием основания (1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена, DBU) в

Схема 16



HMDS — гексаметилдисилазан.

Схема 17



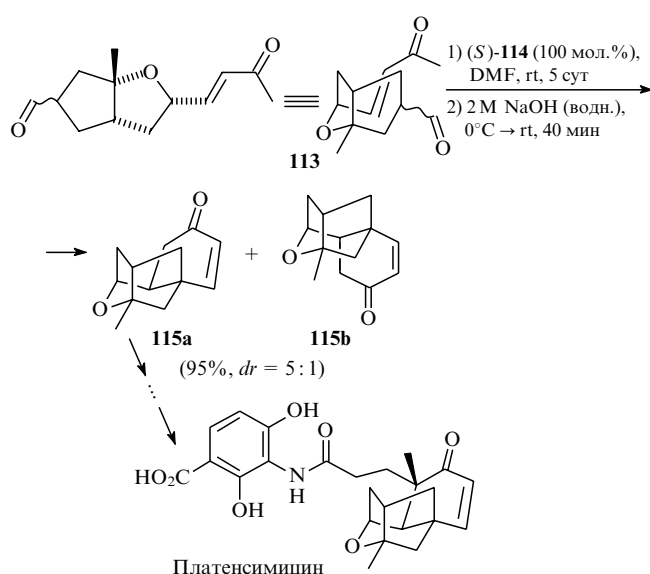
функционально замещенные производные циклогексена **109** или циклогексана **110** и **111** — ценные хиральные синтетические блоки для получения целого ряда природных соединений и лекарственных препаратов (схема 17). Так, из енона **109** могут быть получены содержащиеся в морских кораллах дитерпены элеутеробин (из мягкого коралла *Eleuthero-bia* sp.),^{228–231} (+)-вигуляриол (из восьмилучевого коралла *Vigularia juncea*)^{232,233} и полиантеллин А (из индийского мягкого коралла *Cladiella krempfi*)^{211,234} антагонист кальциевых каналов оксо-Т-кадинол^{235,236} и сесквитерпеноид пулиофлопанон А (pulioflopانون A),²³⁷ обладающие цитотоксическими свойствами, а также некоторые иммуномодуляторы, стимулирующие пролиферацию лимфоцитов типов Т и В.²³⁸ Соединение **110** является полупродуктом для получения алкалоида дендробина,²³⁹ обладающего жаропонижающим действием, и сесквитерпена кладиоксазола (cladiosazole), выделенного из мягкого коралла рода *Cladiella*,²⁴⁰ а соединение

111 можно использовать для синтеза алкалоида пергидрогистрионикотоксина.²⁴¹

Другим перспективным направлением использования γ-кетозэфиров **106** в синтезе природных соединений является их превращение в производные кетодикарбоновых кислот. Так, с помощью катализируемого соединением (*R*)-**6** асимметрического присоединения пропаналя (**87**) к енону **106** (R¹ = n-C₁₀H₂₁, R² = Me) и последующего селективного окисления альдегидной группы в образующемся аддукте Михаэля по действию NaClO₂ был получен эфир кетодикарбоновой кислоты **112**.²²⁷ Соединение **112** было превращено затем тривиальными реакциями восстановления кетогруппы и лактонизации в метилловый эфир (–)-акарановой кислоты (asaranoic acid) — природный δ-лактон, содержащийся в лишайниках *Acarospora chlorophana*²⁴² (см. схему 17).

Рассмотренные выше реакции присоединения альдегидов, не содержащих заместителя в α-положении к альдегидной группе, к метилвинилкетону (**85**) в присутствии эфира

пролинола **86** или **6**, включают активацию альдегида-донора катализатором путем образования с ним активного енаминового интермедиата (см. раздел II, рис. 6, **d**₆). Однако подобная активация стерически более затрудненных нуклеофилов, по-видимому, менее эффективна из-за их дестабилизирующего взаимодействия с объемными арильными группами катализатора. Решить проблему позволило применение других, менее пространственно нагруженных катализаторов (пролина, амидов пролина, производных имидазолидина, первичных хиральных аминов и др.). Так, Yamamoto и соавт.²⁴³ обнаружили, что бициклический α,β -ненасыщенный кетоальдегид **113** вступает в промотируемую (*S*)-пролином ((*S*)-**114**) внутримолекулярную реакцию Михаэля с образованием аддукта, который без выделения с помощью внутримолекулярной кротоновой конденсации под действием основания может быть стереоселективно превращен в смесь тетрациклических эпимеров **115a,b** в соотношении 5:1.



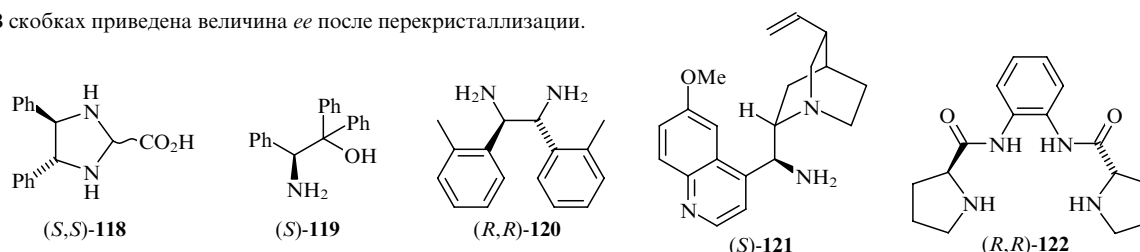
Поскольку исходное соединение **113** уже содержит 4 стереоцентра, в данном случае можно говорить лишь о диастереоселективности реакции, при этом стереоиндукция, вызванная хиральным катализатором, накладывается на стереодискриминирующее влияние имеющихся в молекуле стереоцентров, что приводит к изменению соотношения диастереомеров. К сожалению, реакция Михаэля эффективно протекает лишь при использовании эквимольного количества катализатора (*S*)-**114**. Тетрациклический скелет эпимера **115a** входит в состав природного антибиотика платенсимицина,²⁴⁴ который является метаболитом бактерий *Streptomyces platensis* и способен блокировать ферменты, ответственные за биосинтез жирных кислот в клетках грамположительных бактерий.^{245–247}

К числу наиболее эффективных современных антикоагулянтов принадлежит препарат варфарин, который, являясь антагонистом витамина К, ингибирует зависимую от него эпоксидредуктазу и тем самым замедляет синтез белка, приводящего к свертыванию крови. Этот препарат, имеющий довольно простое строение, пока производится и применяется в виде рацемата, хотя известно, что *S*-энантиомер активнее *R*-энантиомера в 2–5 раз.²⁴⁸ Впервые органокаталитический синтез энантиомеров варфарина (*ee* 80–82%) был осуществлен группой Jørgensen²⁴⁹ в 2003 г. с помощью реакции Михаэля 4-гидроксикумарина (**116**) с еноном **117** в присутствии хирального имидазолидина (*S,S*)-**118** или (*R,R*)-**118**. Однако активность катализаторов **118** была невысока: для завершения реакции требовалось 130–150 ч (схема 18, условия *a* и *a'*). Hansen и соавт.²⁵⁰ предложили проводить реакцию в присутствии аминокспирта (*S*)-**119** (см. схему 18, условия *b*), что позволило значительно сократить время реакции, правда, за счет некоторого уменьшения выхода продукта. Chin и соавт.²⁵¹ показали, что лучшие результаты дает применение в качестве катализатора хирального 1,2-диамина (*R,R*)-**120**: выход варфарина при этом составляет 99%, энантиоселективность — 92% (см. схему 18, условия *c*). Chen и соавт.²⁵² сумели сократить время реакции до 12 ч, проводя ее в присутствии производного хинукли-

Схема 18

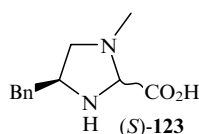
Условия	Катализатор (количество, мол. %)	Добавка (количество)	Растворитель, температура	Время, ч	Выход, %	Конфигурация; <i>ee</i> , %	Ссылки
<i>a</i>	(<i>S,S</i>)- 118 (10)	—	THF, rt	130	90	(<i>S</i>), 80 (> 99) ^a	249
<i>a'</i>	(<i>R,R</i>)- 118 (10)	—	CH ₂ Cl ₂ , rt	150	96	(<i>R</i>), 82 (> 99) ^a	249
<i>b</i>	(<i>S</i>)- 119 (20)	AcOH (1 экв.)	THF, rt	24	76	(<i>S</i>), 81	250
<i>c</i>	(<i>R,R</i>)- 120 (10)	AcOH (10 экв.)	THF, rt	24	99	(<i>R</i>), 92	251
<i>d</i>	(<i>S</i>)- 121 (20)	TFA (40 мол. %)	CH ₂ Cl ₂ , rt	12	90	(<i>S</i>), 92	252
<i>e</i>	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)- 122 (20)	Янтарная кислота (10 мол. %)	Bu ⁿ OH + H ₂ O (50 мкл), 40°C	12	99	(<i>R</i>), 83 (> 99) ^a	253
<i>e'</i>	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)- 122 (20)	То же	То же	12	99	(<i>S</i>), 83 (> 99) ^a	253

^a В скобках приведена величина *ee* после перекристаллизации.

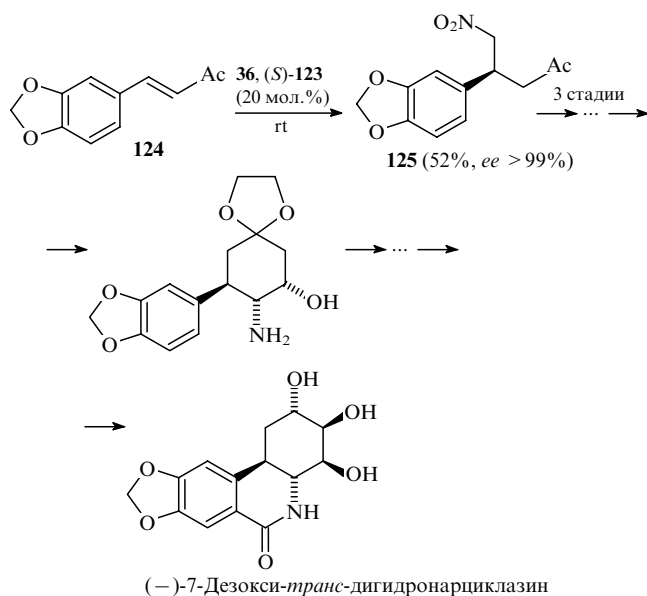


дина **121** (20 мол.%) (см. схему 18, условия *d*). Эффективным катализатором, по данным Feng с соавт.,²⁵³ оказался 1,2-бис-[(*S*)-пролинамидо]бензол ((2*S*,2'*S*)-**122**): энантиомерный избыток полученного варфарина-сырца, несмотря на повышенную температуру проведения реакции (40°C), был достаточно высок (83%) и увеличивался до 99% после перекристаллизации препарата (см. схему 18, условия *e*).

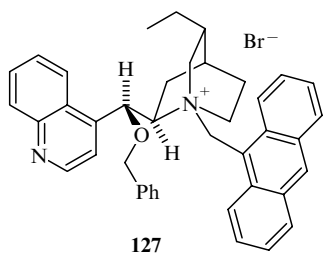
В органокаталитических реакции с α,β -енонами могут вступать СН-кислоты, нуклеофильный центр которых связан с атомами азота или серы. Так, при катализе имидазолидин-2-карбоновой кислотой (*S*)-**123**



арилиденацетон **124** присоединяет нитрометан (**36**), в результате получается γ -нитрокетон **125** с умеренным выходом (52%), но исключительно высокой энантиоселективностью (> 99%).²⁵⁴ Аддукт **125** является ценным интермедиатом для получения (–)-7-дезокситранс-дигидронарциклазина — алкалоида, выделенного из луковиц *Narcissus*, который ингибирует синтез некоторых белков и обладает противоопухолевым действием.²⁵⁵



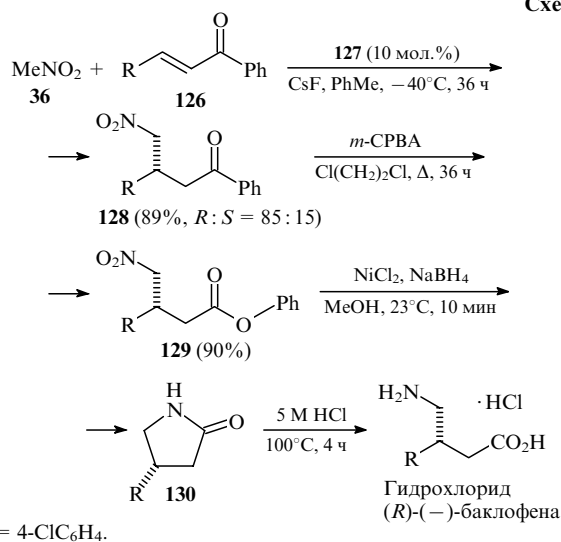
Corey и Zhang¹³⁹ обнаружили, что реакцию α,β -енона **126** с нитрометаном (**36**) можно проводить в присутствии хирального катализатора межфазного переноса **127**,



вероятно, образующего с нуклеофилом хиральную ионную пару (см. раздел II, рис. 4). Присоединение активированного

таким образом нитрометана (**36**) к α,β -енону **126** ($R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) привело к аддукту Михаэля **128** (выход 89%, *er* (*R* : *S*) = 85 : 15). Степень энантиомерного обогащения продукта **128** удалось повысить до 95% путем его перекристаллизации из смеси *n*-гексан–этилацетат. Окисление нитрокетона **128** по Байеру–Виллигеру дало нитроэфир **129**, который с помощью реакции восстановления и гидролиза образующегося лактама **130** был превращен в гидрохлорид (*R*)-баклофена (схема 19). (Другие подходы к синтезу энантиомеров баклофена см. на схемах 9, 10, 23, 27 и 34.)

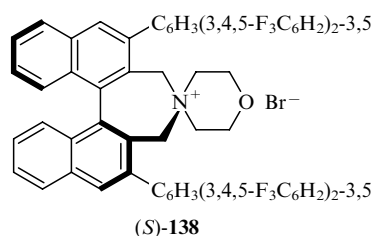
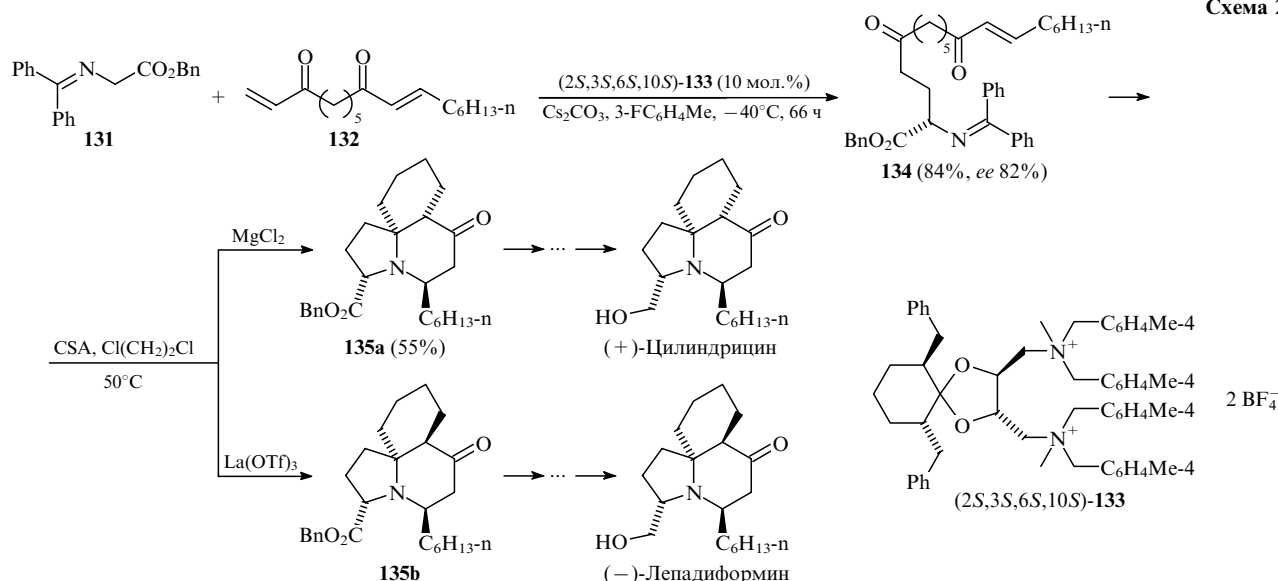
Схема 19



Роль нуклеофила в реакциях с α,β -енонами могут играть основания Шиффа, полученные из эфиров глицина и дифенилкетона. Эти соединения являются довольно слабыми СН-кислотами, поэтому реакции с их участием проводят в присутствии сильных неорганических оснований (карбонатов металлов), способствующих их депротонированию. Указанные реакции имеют важное значение, позволяя получать производные пролина (в том числе аннелированные) и некоторые природные алкалоиды. Shibasaki и соавт.²⁵⁶ использовали такой подход для получения (+)-цилиндрицина С (cilindricine) — алкалоида, выделенного из морских асцидий *Clavelina cylindrica*,^{257–259} который подавляет развитие некоторых видов дрожжей^{260, 261} и опухолей.²⁶² Стереодискриминирующей стадией синтеза явилось присоединение производного глицина **131** к терминальной двойной связи дикетодиена **132** в присутствии Cs₂CO₃ и тетрафторобората хирального бис(тетраалкиламмония) **133** (10 мол.%). Полициклический структурный фрагмент (+)-цилиндрицина был сформирован далее с помощью элегантной циклизации хирального аддукта Михаэля **134** в трицикл **135a** под действием камфор-10-сульфокислоты (CSA) в дихлорэтано (схема 20). Интересно отметить, что в присутствии La(OTf)₃ преимущественно образовывался другой диастереомер — соединение **135b**, являющееся предшественником алкалоида (–)-лепадиформина.²⁶³

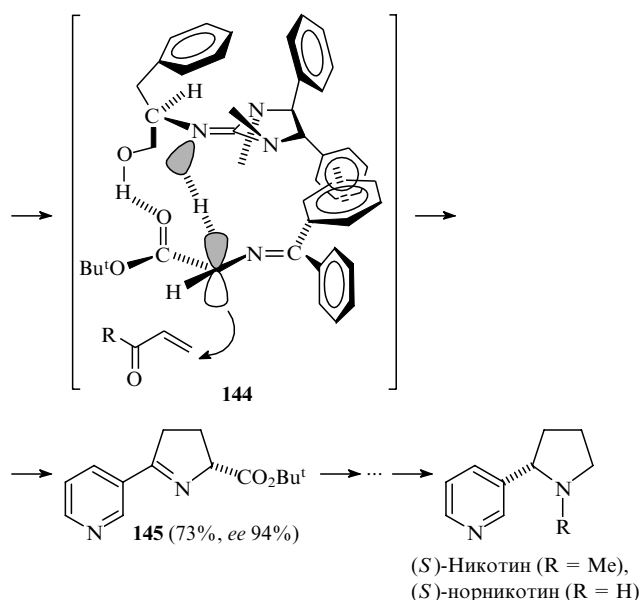
В 2009 г. Mauguera и соавт.³¹ разработали энантиоселективный синтез (+)-мономорина, феромона рабочего муравья *Monomorium pharaonis*.²⁶⁴ Синтез включает стадию асимметрического сопряженного присоединения производного глицина **136** к енону **137**, содержащему необходимую для дальнейших превращений периферийную защищенную карбонильную группу. Реакцию проводили под действием K₂CO₃ в присутствии хирального катализатора межфазного переноса (*S*)-**138**;

Схема 20



образующийся при этом аддукт Михаэля без выделения в том же реакторе обрабатывали эфиром Ганча и $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, получая октагидроиндолизин **139**, содержащий структурный фрагмент целевого феромона (схема 21).

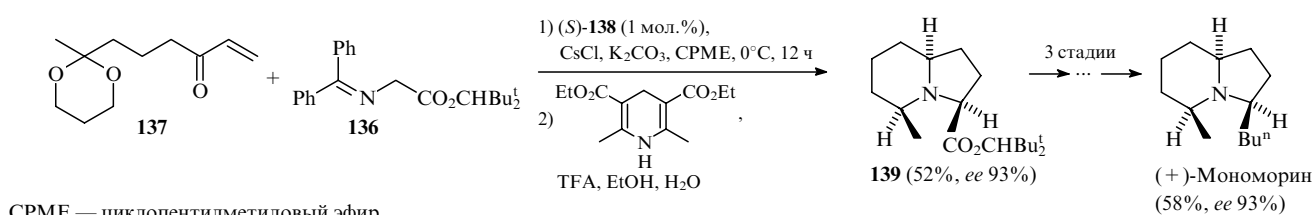
Недавно Ishikawa и соавт.²⁶⁵ успешно применили хиральный органокатализатор **140**, содержащий структурный фрагмент гуанидина, в реакции пиридилвинилкетона **141**, получаемого *in situ* окислением спирта **142**, с дифенилиминоацетатом **143**. В данном случае соединение **140** выполняло одновременно функции депротонирующего агента и хирального индуктора, при этом стереодискриминация, по-видимому, осуществлялась в результате образования водородной связи с участием гидроксигруппы катализатора и сложно-



эфирной группы нуклеофила **143** (см. ассоциат **144**). Образующийся аддукт Михаэля без выделения был подвергнут внутримолекулярной циклизации в хиральный пирролинил-пиридин **145** путем обработки лимонной кислотой в ТГФ. Соединение **145** является поперечным предшественником **(S)-никотина** и **(S)-норникотина** — важных химических медиаторов нервной системы.²⁶⁶

СН-Кислоты, в которых нуклеофильный центр активирован электроноакцепторной сульфонной группой, также способны присоединяться к α,β -енонам в присутствии некоторых органокатализаторов; наибольшую селективность обеспечивали сульфонамиды пролина. Так, Carter и Yang²⁶⁷

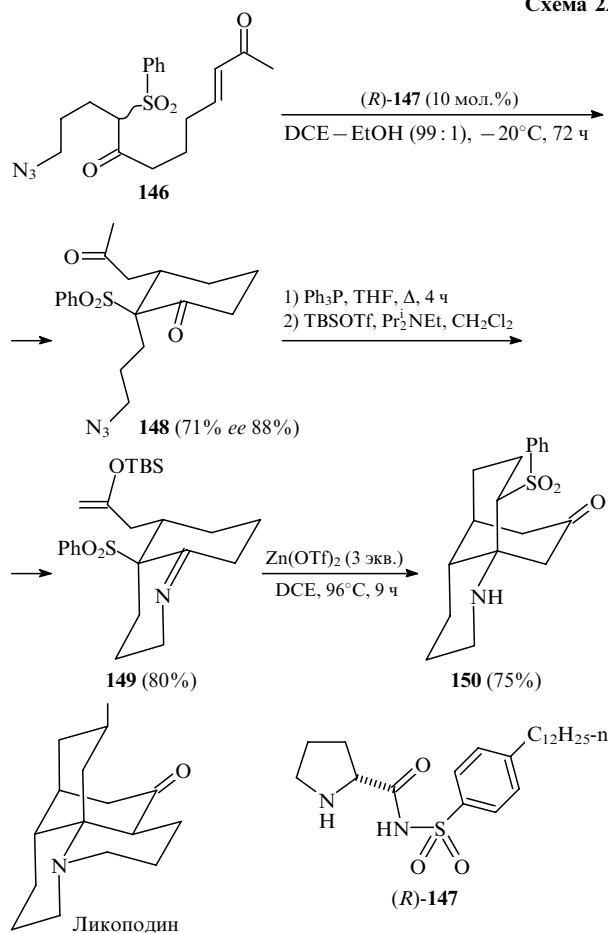
Схема 21



CPME — циклопентилметилэфир.

обнаружили, что α,β -енон **146** вступает в катализируемую сульфониимидом (*R*)-**147** (содержащим длинноцепочечную алкильную группу для улучшения растворимости) внутримолекулярную асимметрическую реакцию Михаэля, давая продукт циклизации **148** (после перекристаллизации *ee* 95%). Соединение **148** с помощью последовательности реакций аминирования по Штаудингеру и енолизации было превращено в силиловый эфир бициклического енола **149**. Циклизация последнего под действием $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, сопровождающаяся 1,3-миграцией сульфонильной группы, привела к трициклу **150**, содержащему структурный фрагмент ликоподина — алкалоида из семейства *Lycopodium*, ингибирующего холинэстеразу, обладающего жаропонижающим²⁶⁸ и ноотропным действием (схема 22).⁹⁴

Схема 22

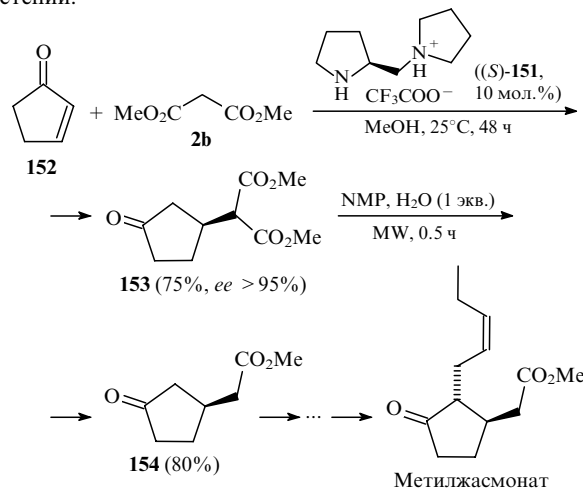


DCE — дихлорэтан.

6. Присоединение С-нуклеофилов к циклическим α,β -енонам

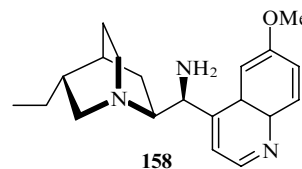
Как отмечалось выше, многие природные и биологически активные вещества содержат циклогексанный или цикlopentanовый фрагмент. Удобным методом введения элементов хиральности в такие фрагменты является асимметрическое присоединение нуклеофилов к циклическим α,β -енонам, в ходе которого формируется хиральный центр в β -положении к карбонильной группе. Катализаторами асимметрических реакций Михаэля с участием циклических α,β -енонов являются производные пирролидина и некоторые другие хиральные амины, способные образовывать с енонами иминиевые катионы (см. раздел II, рис. 6). Mase и соавт.²⁶⁹ показали, что трифторацетат производного пирролидина (*S*)-**151** катализирует присоединение диметилмалоната (**2b**) к цикlopентенону (**152**), приводящее к кетону **153** (выход

75%, *ee* > 95%). При частичном гидролизе и декарбоксилировании аддукта **153** в условиях микроволнового облучения (MW) получается с высоким выходом производное цикlopentanона **154** — ценный интермедиат в синтезе метилжасмоната,^{270, 271} используемого как средство защиты растений.²⁷²

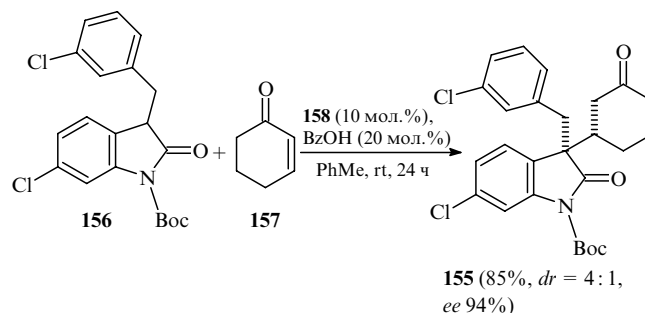


NMP — *N*-метилпирролидин-2-он.

В 2010 г. Melchiorre и соавт.²⁷³ применили разработанный ими способ асимметрического сопряженного присоединения оксидолов к циклическим енонам для синтеза соединения **155**, запатентованного в 2006 г. фирмой Hoffmann-La Roche в качестве противоопухолевого средства.²⁷⁴ Наиболее эффективным катализатором реакции оксидола **156** с циклогексеноном (**157**) оказался 9-амино(9-дезоксиди)гидроэпихинин **158**,

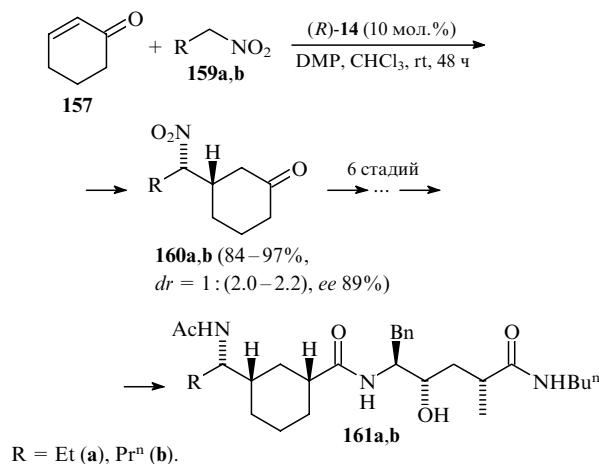


в присутствии которого продукт **155** был получен с выходом 85%, при этом оптическая чистота преобладающего *син*-диастереомера достигала 94%.



В 2010 г. Hanessian и соавт.²⁷⁵ применили катализируемую (*R*)-пролином ((*R*)-**114**) реакцию циклогексенона (**157**) с нитроалканами для получения хиральных карбоциклических δ -аминокислот, являющихся аналогами ингибиторов некоторых ферментов. Поскольку пролин обладает значительно более слабыми основными свойствами, чем катализаторы (*S*)-**151** и **158**, эту реакцию проводили в присутствии депротонирующего агента (*транс*-2,5-диметилпиперазина, DMP), превращающего нитроалканы **159a, b** в нитронат-анионы. В предложенных условиях реакция протекает с невысокой диастереоселективностью, однако энантиомерный избыток

минорных диастереомеров **160a,b**, являющихся в данном случае целевыми соединениями, был весьма высок (89%). После выделения с помощью хроматографии эти диастереомеры были превращены в дипептиды **161a,b**, ингибирующие ферменты бета-секретазы (BACE1, BACE2) и катепсин D.



3. Реакции С-нуклеофилов с α-нитроалкенами

Асимметрическое присоединение С-нуклеофилов (карбонильных соединений, производных малоновой или ацетуксусной кислот и т.п.) к α-нитроалкенам широко используется для синтеза хиральных нитросоединений.²⁷⁶ С-Нитросоединения, несмотря на довольно высокую токсичность,^{277, 278} применяются в медицине (7-нитроиндазол, нитрозепа, армин, фурацилин)²⁷⁹ и сельском хозяйстве (нитропептин, пролан).^{280, 281} Кроме того, нитрогруппа может быть превращена в другие функциональные, в том числе фармакофорные, группы (амино-, гидроксо-, кето-, карбокси- и нитрилоксидную) либо замещена на атом водорода.^{282, 283} Так, из хиральных аддуктов α-нитроалкенов с карбонильными соединениями получают энантиомерно обогащенные β,γ-замещенные пирролидины — гетероциклические соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Этот метод существенно дополняет рассмотренный выше способ получения производных пирролидина из глициновых оснований Шиффа и α,β-енонов (см. раздел III.2.a). Из продуктов асимметрических реакций α-нитроалкенов с производными малоновой или ацетуксусной кислоты либо индола получают ряд других практически полезных хиральных карбо- и гетероциклических соединений.

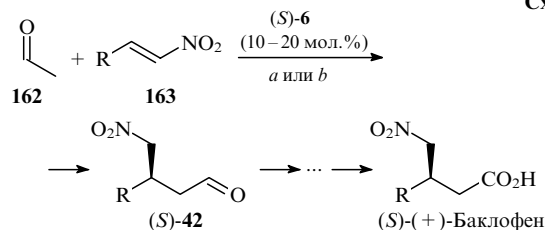
В реакциях α-нитроалкенов с С-нуклеофилами катализатор активирует нуклеофил (карбонильное соединение), образуя с ним енаминные интермедиаты (катализ хиральными аминами, см. раздел II, рис. 6), и(или) задает геометрию переходного состояния реакции, образуя водородные связи с нитроалкеном (катализ производными мочевины или тиомочевины, см. раздел II, рис. 7).³⁴

а. Реакции α-нитроалкенов с альдегидами и кетонами

Выше (см. схему 8) были рассмотрены методы синтеза препарата баклофен (агониста рецепторов ГАМК), включающие катализируемую производными пирролидина асимметрическую реакцию нитрометана (**36**) с 4-хлоркоричным альдегидом (**40**)^{55, 121, 132–133} (иминиевый катализ, см. схему 9) и катализируемую солью алкалоида **127** реакцию нитрометана (**36**) с α,β-еноном **126**¹³⁷ (межфазный катализ, см. схему 19). Альтернативой этим методам является пред-

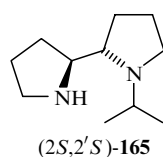
ложенный независимо группами List¹³⁷ и Hayashi¹³⁸ способ получения (S)-(+)-баклофена, основанный на катализируемой пролинолом (S)-**6** реакции ацетальдегида (**162**) с 4-хлор-β-нитростиролом (**163**) и включающий енаминную активацию карбонильного компонента (схема 23). Достоинством метода является доступность реагентов, однако выход (58–75%) и энантиомерная чистота (92%) полученного таким образом аддукта **42** были несколько ниже соответствующих показателей реакции нитрометана (**36**) с 4-хлоркоричным альдегидом (**40**) (61–91% и *ee* 90–97%), что, возможно, объясняется малыми размерами молекулы ацетальдегида, делающими стереодифференциацию менее эффективной, и его частичной олигомеризацией в предложенных условиях.

Схема 23

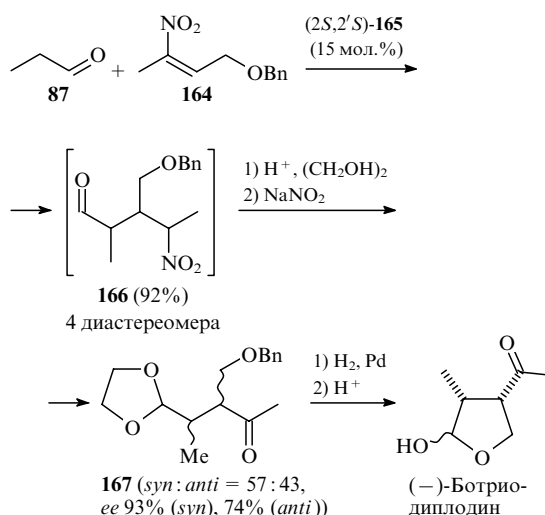


R = 4-ClC₆H₄; a — MeCN, 0°C, 62–93 ч; выход 58%, *er* = 96:4 (см.¹³⁷); b — 1,4-диоксан, rt, 36 ч; выход 75%, *ee* 92% (см.¹³⁸).

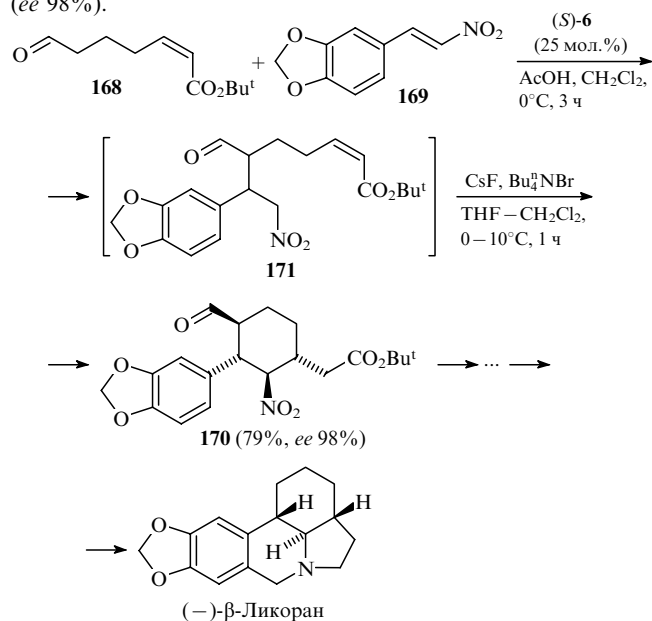
Реакции α-нитроалкенов с другими алифатическими альдегидами обычно протекают более хемоселективно. Так, Alexakis и соавт.^{284, 285} присоединили пропаналь (**87**) к нитроалкenu **164** в присутствии биспирролидина (2S,2'S)-**165**,



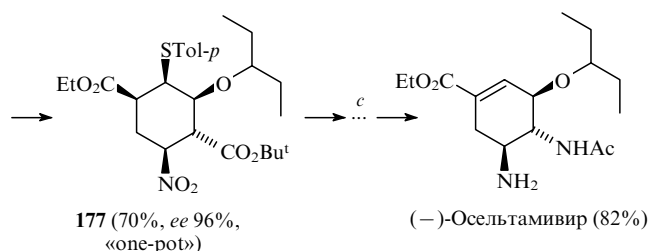
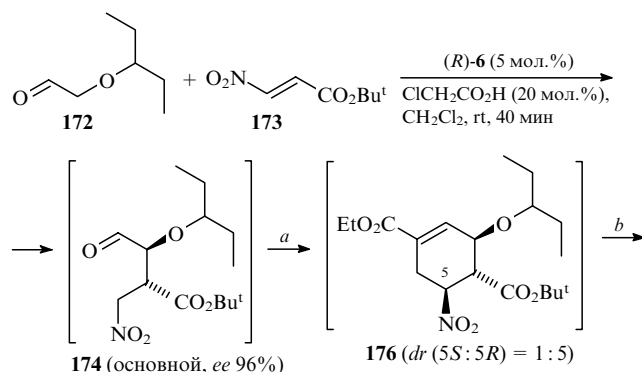
получив аддукт Михаэля **166** в виде смеси четырех диастереомеров с общим выходом 92%. С помощью ацетализации и реакции Нефа нитросоединение **166** было превращено в кетон **167**, при этом число диастереомеров уменьшилось до двух, а значение *ee* для *син*-диастереомера составило 93%. Из последнего путем гидрирования и снятия защиты был синтезирован природный антибиотик (–)-ботриодиплодин, выделенный из плесневого гриба *Botryodiplodia theobromae* и обладающий широким спектром биологической активности.^{286–292}



Hong и соавт.²⁹³ применили органокаталитическую реакцию эфира α,β -ненасыщенной альдегидокислоты **168** с производным нитростирола **169** для энантиоселективного получения соединения **170** — ключевого интермедиата в синтезе (–)- β -ликорана, необычного тетрациклического алкалоида, проявляющего активность в отношении опухолевых клеток.²⁹⁴ В данном случае наилучшие результаты были получены при использовании в качестве катализатора пролинола (*S*)-**6**. Аддукт **171** без выделения вводили во вторую, на этот раз внутримолекулярную, реакцию Михаэля, действуя на него основанием (CsF) в присутствии катализатора межфазного переноса (Bu_4NBr). Нуклеофилом в этой реакции служил генерируемый *in situ* нитронат-анион, а продукт циклизации **170** образовывался почти стереоспецифично (*ee* 98%).



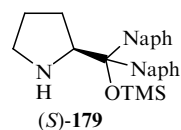
В 2009 г. Hayashi и соавт.²⁹⁵ разработали метод синтеза медицинского препарата осельтамивир (тамифлю) — ингибитора нейраминидазы, применяемого в качестве перспективного средства для борьбы с вирусом «птичьего» гриппа H5N1.²⁹⁶ Метод основан на катализируемой пролинолом (*R*)-**6** реакции асимметрического присоединения эфира глиоксильного спирта **172** к β -нитроакрилату **173**. Хиральный продукт присоединения **174**, который образовывался с количественным выходом и очень высокой энантиоселективностью, без выделения вводили в реакцию с винилфосфонатом **175** в присутствии основания (Cs_2CO_3). При этом протекала домино-последовательность реакций Михаэля и Хорнера — Уодсворта — Эммонса, приводящая к производному циклогексена **176**. Соединение **176** получалось в виде смеси 5*R*- и 5*S*-диастереомеров, в которой требуемый 5*S*-диасте-



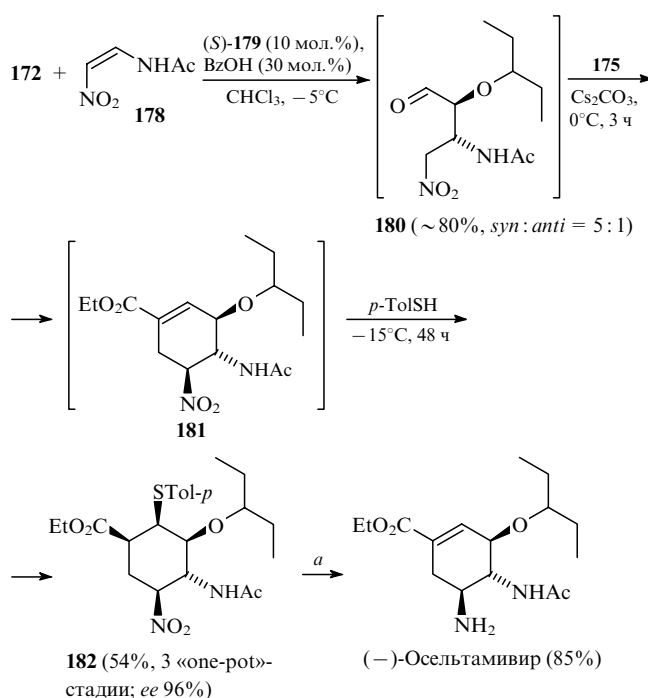
a — 1) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CO}_2\text{Et}$ (**175**), Cs_2CO_3 , 0°C , 3 ч;
2) EtOH , rt , 15 мин; *b* — *p*-TolSH, EtOH , -15°C , 36 ч;
c — 2 «one-pot»-реакции (6 стадий).

реомер был минорным компонентом. Проблему удалось решить благодаря тому, что при обработке циклогексена **176** *n*-толуолтиолом в присутствии Cs_2CO_3 происходила эписмеризация центра C(5), в результате чего аддукт Михаэля **177** имел требуемую конфигурацию. Соединение **177** было превращено в целевой препарат (–)-осельтамивир в несколько стадий с общим выходом 82%.

Другой, более короткий (5 стадий, 2 синтетические операции) путь к синтезу осельтамивира предложили недавно Ма и соавт.²⁹⁷ Для исключения стадий превращения сложной эфирной группы в ациламиногруппу на заключительных этапах синтетической последовательности они вводили в реакцию с эфиром глиоксильного спирта **172** вместо β -нитроакрилата **173** нитроенамин **178** и проводили реакцию Михаэля в присутствии эфира пролинола (*S*)-**179**,



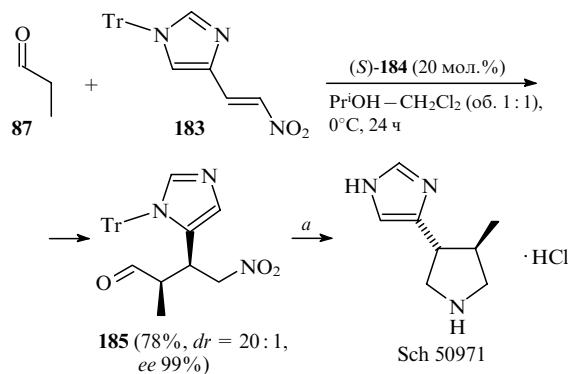
имеющего отличную от катализатора (*R*)-**6** конфигурацию хирального центра C(2) пирролидинового цикла. В результате аддукт **180**, в котором преобладал требуемый 2*R*,3*S*-изомер, был получен с выходом ~80% и довольно высокой *син*-диастереоселективностью. Продукт **180** был без выделения превращен последовательно в производные нит-



a — 1) TMSCl , Zn , EtOH ; 2) K_2CO_3 , EtOH .

роциклогексена **181** и нитроциклогексана **182** по схеме, аналогичной схеме Hayashi;²⁹⁵ при этом общий выход соединения **182** (3 стадии) составил 54%, а энантиомерный избыток — 96%. Завершили синтез осельтамивира проведенные в режиме «one-pot» (выход 85%) реакции восстановления нитрогруппы под действием системы Zn–TMSCl и отщепления арилиогруппы действием K₂CO₃. Авторы полагают, что благодаря эффективности предложенный метод имеет хорошие перспективы практического применения.

Хиральные γ -нитрокарбонильные соединения, образующиеся в реакциях асимметрического присоединения альдегидов и кетонов к α -нитроалкенам, являются ценными синтетическими блоками для получения энантиомерно обогащенных производных пирролидина — гетероцикла, входящего в состав многих биологически активных веществ. В 2006 г. китайские исследователи²⁹⁸ опубликовали синтез гидрохлорида 4-((3*R*,4*R*)-4-метилпирролидин-3-ил)-1*H*-имидазола (препарата Sch 50971), мощного агониста гистаминовых H₃-рецепторов, проходящего испытания в качестве средства для лечения ожирения, болезни Альцгеймера, синдрома



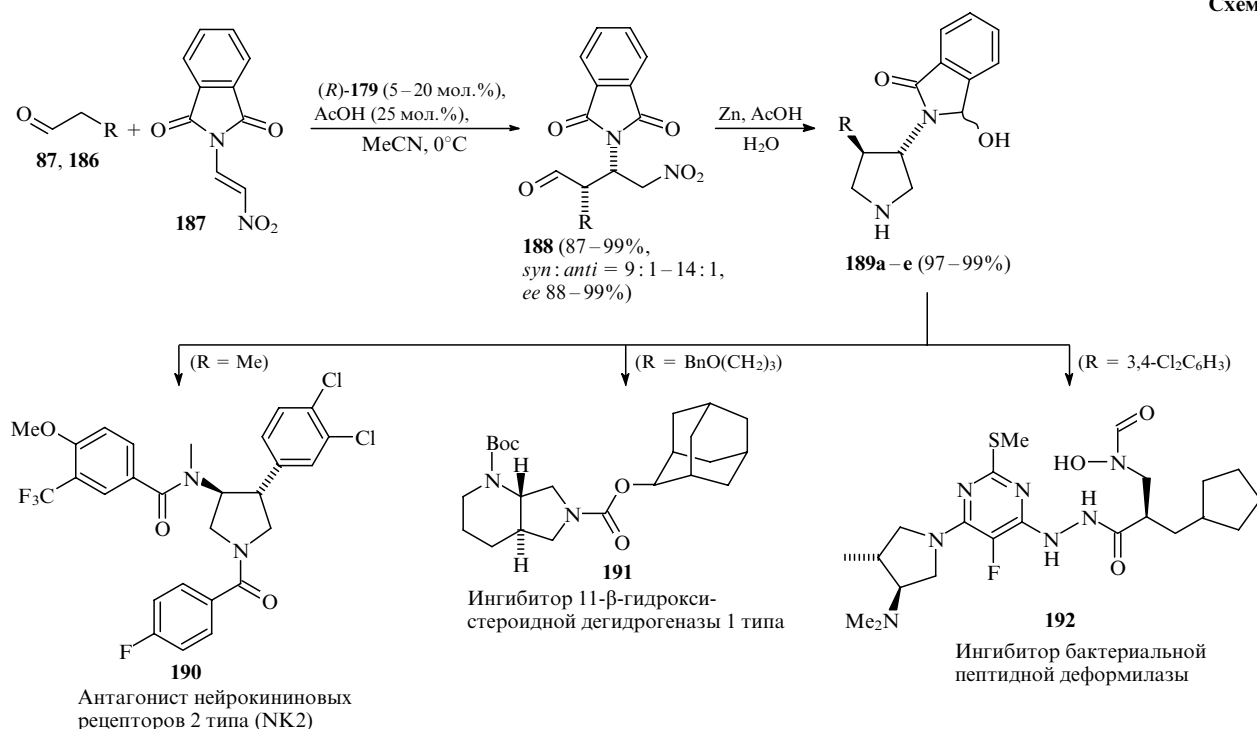
Tr = CPh₃; a — 1) H₂, Pd(OH)₂ (20%), MeOH, 3 атм, rt, 96 ч (выход 65%); 2) TFA (95%-ная), 3 ч (выход 91%).

гиперактивности и дефицита внимания.^{299–302} Ключевой реакцией было асимметрическое присоединение пропаналя (**87**) к нитроалкену **183** в присутствии 2-(*S*)-[(*N*-трифторметилсульфонил)аминометил]пирролидина ((*S*)-**184**), приводящая к искомому аддукту Михаэля **185** с исключительно высокой *син*-диастерео- и энантиоселективностью. Соединение **185** превращали в целевой продукт Sch50971 каталитическим гидрированием и снятием защиты с имидазольного цикла.

Популярными целевыми соединениями в поиске новых лекарственных препаратов являются производные 3-аминопирролидина. В 2010 г. Ма и соавт.²⁹⁷ предложили подход к синтезу таких хиральных биологически активных веществ, основанный на катализируемой динафтилпролинолом (*R*)-**179** реакции асимметрического присоединения алифатических и ароматических альдегидов **87**, **186** к 1-нитро-2-(фталимидо)этену **187** (синтетический эквивалент 1-амино-2-нитроэтена). В результате были получены хиральные β -фталимидо- γ -нитроальдегиды **188** с высокой *син*-диастерео- (*dr* = 9 : 1–14 : 1) и энантиоселективностью (*ee* 88–99%) (схема 24). Нитроальдегиды **188** были восстановлены затем системой Zn–AcOH в производные 3-аминопирролидина **189a–e** — полупродукты для получения антагонистов важных природных рецепторов и ингибиторов ферментов. Например, соединение **189a** может являться предшественником антагониста нейрокининовых рецепторов 2-го типа (NK2) **190**;³⁰³ соединение **189b** используют для получения ингибитора 11- β -гидроксистероидной дегидрогеназы **191**,³⁰⁴ а соединения **189c** — для получения ингибитора бактериальной деформилазы **192**.³⁰⁵ Кроме того, производные пирролидина **189d,e** могут служить основой для создания лекарств для лечения симптомов шизофрении (антагонистов NK1/NK3-рецепторов).³⁰⁶

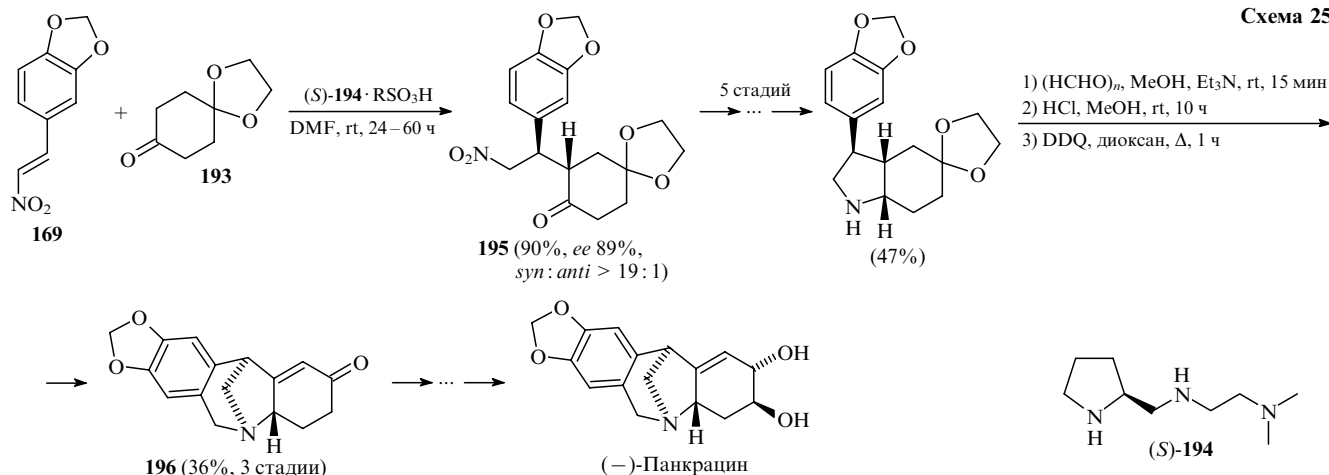
Недавно Pansare и соавт.³⁰⁷ применили асимметрическую реакцию Михаэля в полном синтезе алкалоида монтанинового типа (–)-панкрацина.^{308, 309} Особенность этой реакции состояла в том, что в качестве нуклеофила использовался

Схема 24



Для **189**: R = Me (**a**), BnO(CH₂)₃ (**b**), 3,4-Cl₂C₆H₃ (**c**), 4-ClC₆H₄ (**d**), 4-F-C₆H₄ (**e**).

Схема 25

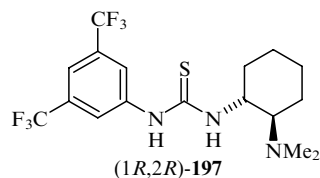


кетон **193**, а в качестве органокатализатора — сильноосновное диаминопроизводное пирролидина (*S*)-**194**. В предложенных условиях кетон **193** присоединялся к нитроалкену **169**, образуя аддукт Михаэля **195** с хорошими выходами, диастерео- и энантиоселективностью. Нитрокетон **195** с помощью последовательности реакций восстановления, двух циклизаций, снятия кетальной защиты и дегидрирования был превращен в соединение **196**, содержащее полициклический скелет (–)-панкрацина (схема 25).

б. Реакции α -нитроалкенов с производными малоновой и ацетоксусной кислот

В реакциях α -нитроалкенов с С-нуклеофилами в качестве последних можно использовать производные (обычно эфиры) малоновой и ацетоксусной кислот. Эти нуклеофилы, как правило, не образуют енамины с хиральными аминами, поэтому реакции с их участием проводят в присутствии так называемых бифункциональных катализаторов, которые, с одной стороны, активируют электрофил (α -нитроалкен) путем образования с ним водородных связей, а с другой — способствуют депротонированию нуклеофила с помощью содержащейся в них основной аминогруппы (см. раздел II, рис. 7, ассоциат **e**₅). К числу таких органокатализаторов принадлежат разработанные Takemoto и соавт.¹⁴⁷ соединения, содержащие в одной молекуле фрагмент хирального амина (диамина) и мочевиновую (тиомочевиновую) группу, в частности соединение (1*R*,2*R*)-**197**. В присутствии хиральной тиомочевины (1*R*,2*R*)-**197** β -кетозфир **198** присоединяется к нитроалкену **199** с образованием аддукта Михаэля **200**. Последний был превращен с помощью внутримолекулярной реакции Михаэля в функционально замещенный циклогексен **201**, являющийся предшественником³¹⁰ (–)-эпibatидина³¹¹

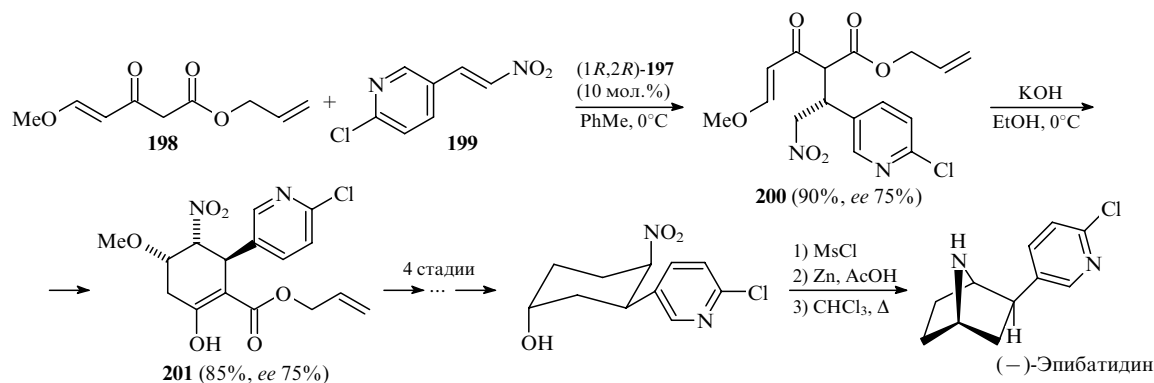
(7 стадий) — алкалоида, обладающего анальгетическими и паралистическими свойствами, связывающегося с ацетилхолиновыми рецепторами никотинового и мускаринового типов (схема 26).



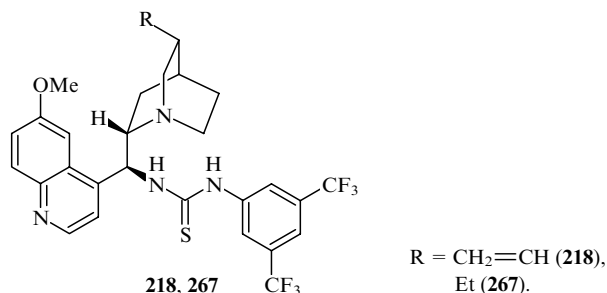
Разработанный Takemoto¹⁴⁷ катализатор (1*R*,2*R*)-**197** оказался эффективен в синтезе энантиомеров упоминавшегося выше (см. схемы 9, 10, 19, 23) препарата баклофен для лечения заболеваний центральной нервной системы. В его присутствии диэтилмалонат (**2c**) присоединялся к нитроалкену **163**, образуя аддукт **202**. Однако в отличие от нитроальдегида **42**, получаемого по альтернативной схеме 9, аддукт **202** легко кристаллизовался из смеси *n*-гексан–этилацетат, что позволило увеличить значение *ee* до > 99%. Восстановление нитрогруппы в аддукте **202**, сопровождающееся спонтанной циклизацией, привело к лактаму **203**, который с помощью декарбоксилирования и гидролиза амидной связи в образующемся пирролидиноне **130** был превращен в гидрохлорид (*R*)-(–)-баклофена (выход 59% на 5 стадий, *ee* > 99%) (схема 27).

Недавно Li и соавт.¹²⁵ применили аналогичный подход для получения (*S*)-энантиомера антиконвульсанта прегабалина. В отличие от рассмотренного в разделе III.1 синтеза этого препарата с помощью катализируемой пролинолом (*R*)-**6** реакции нитрометана (**36**) с α,β -еналем **37** (см. схему 7),⁹⁹ в данном случае стереодетерминирующей

Схема 26

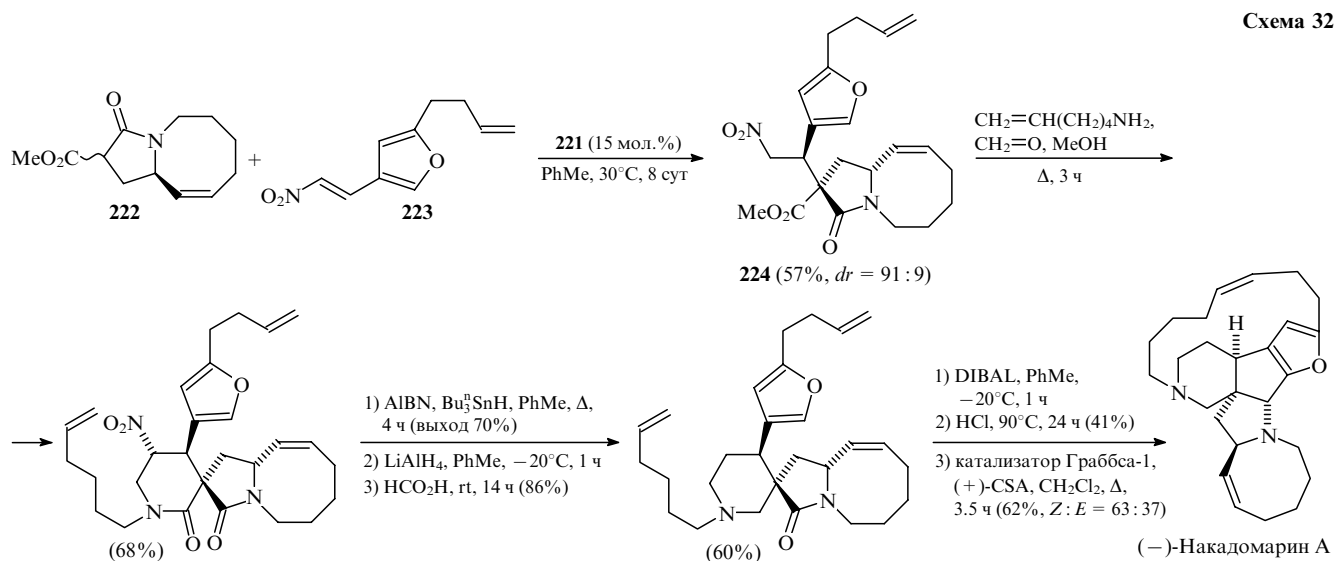


тивных реакциях, в частности при получении вторичных метаболитов бактерий вида *Streptomyces*, которые применяются в качестве антибиотиков.³¹³ В 2008 г. Jørgensen и соавт.³¹⁴ разработали на основе асимметрической реакции Михаэля СН-кислоты **216** с нитроалкеном **217** энантиоселективный метод синтеза соединений, содержащих фрагмент γ -бутиролактона. Наиболее эффективным катализатором этой реакции оказалось модифицированное тиомочевинной группой производное хинина **218**.



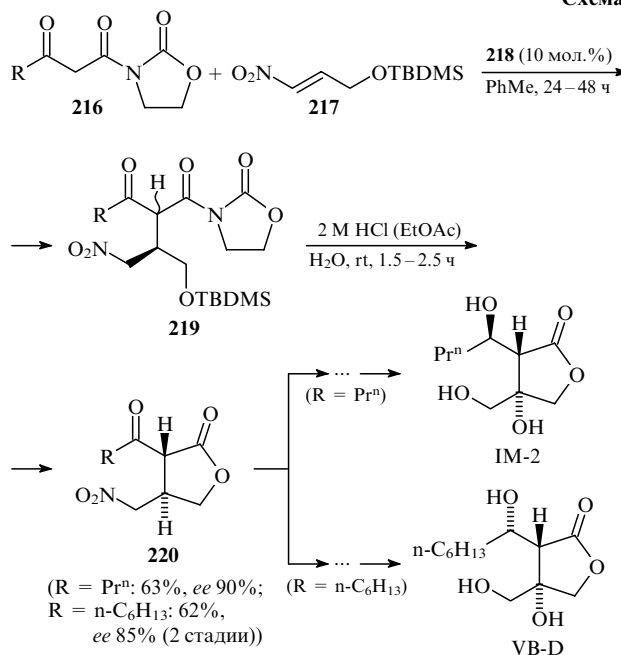
Аддукты **219** образовывались в виде смеси диастереомеров ($dr = 3:1-4:1$), однако продукты их лактонизации **220** были получены в виде единственных диастереомеров, имеющих энантиомерный избыток 85–90%. С помощью тривиальных превращений функциональных групп из лактонов **220** были синтезированы известные регуляторы биосинтеза антибиотиков VB-D и IM-2 (схема 31).

В 2009 г. Dixon и соавт.³¹⁵ применили близкий по строению алкалоид **221**, в данном случае модифицированный фрагментом мочевины, в полном синтезе (–)-накадомарина А — алкалоида, выделенного из морских губок *Amphimedon* sp., которые растут в прибрежных водах острова Окинава (Япония). Этот алкалоид подавляет развитие клеток L1210 мышечной лимфомы, ингибирует циклинзависимую киназу-4 и проявляет противомикробную активность по отношению к некоторым грибам и грамположительным бактериям.^{316, 317} В присутствии катализатора **221** хиральная полициклическая СН-кислота **222** стереоселективно присоединялась к нитроалкену **223**, образуя с удовлетворительным выходом аддукт Михаэля **224** в виде смеси диастереомеров (~10:1). Соединение **224** было превращено в целевой алкалоид в 5 синтетических стадий, протекающих с сохранением конфигурации асимметрических центров (схема 32).



DIBAL — диизобутилалюминийгидрид.

Схема 31

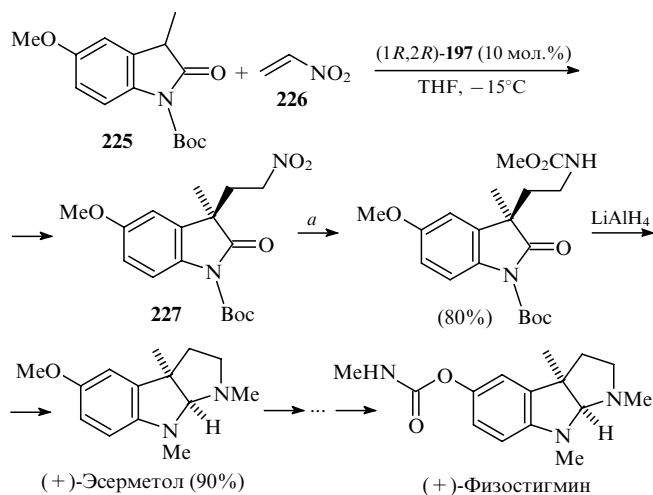


TBDMS = SiBu^tMe₂.

в. Реакции α -нитроалкенов с производными индола

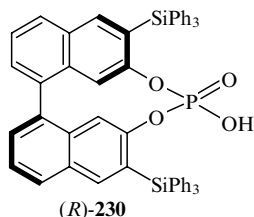
Роль нуклеофилов в реакциях с α -нитроалкенами могут играть производные индола — гетероцикла, входящего в состав ряда лекарственных препаратов и природных алкалоидов. Катализаторами этих реакций служат хиральные тиомочевины и фосфаты, активирующие нитроалкен путем образования водородных связей. Barbas III и соавт.³¹⁸ показали, что в присутствии производного тиомочевины (1*R*,2*R*)-**197** N-защищенный 3-метил-2-оксоиндол **225** образует с нитроэтиленом **226** труднодоступный другими методами аддукт Михаэля **227**, содержащий четвертичный хиральный центр C(3), с очень высокой энантиоселективностью (96%). Полученное соединение **227** с помощью тривиальных реакций восстановления, циклизации и модифицирования метоксигруппы в ароматическом кольце было с высоким выходом превращено в алкалоиды (+)-эсерметол и (+)-физостигмин.

Схема 32

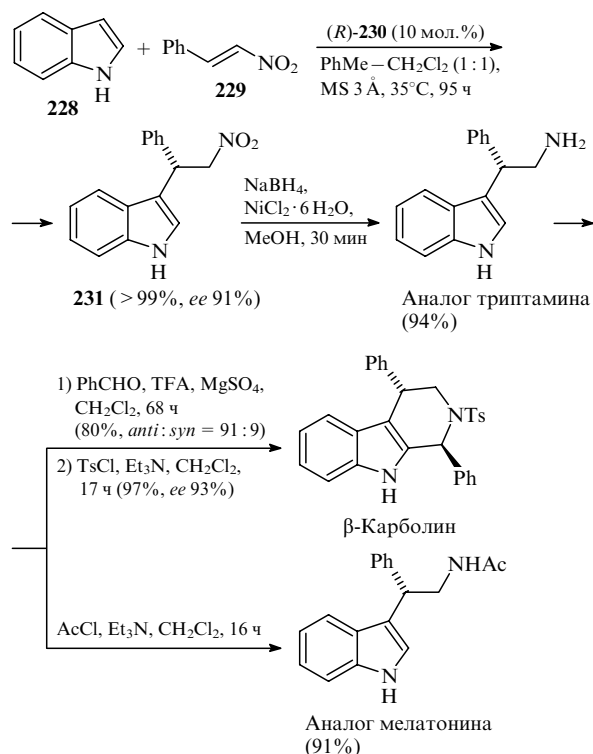


α — 1) Ni-Ra; 2) ClCO_2Me , основание Хьюнга.

Реакция прямого энантиоселективного алкилирования индола (**228**) β -нитростиролом (**229**) (и его замещенными в цикле производными) по Фриделю–Крафтсу была использована Акиута и соавт.³¹⁹ для синтеза аналогов триптамина³²⁰ и мелатонина³²¹ (природных аминов, играющих важную роль в живых организмах), а также β -карболинов.³²² Оказалось, что эта реакция эффективно протекает в присутствии хирального эфира фосфорной кислоты (*R*)-**230**



и молекулярных сит ($\text{MS } 3 \text{ \AA}$), приводя к продукту алкилирования **231** (*ee* 91%).

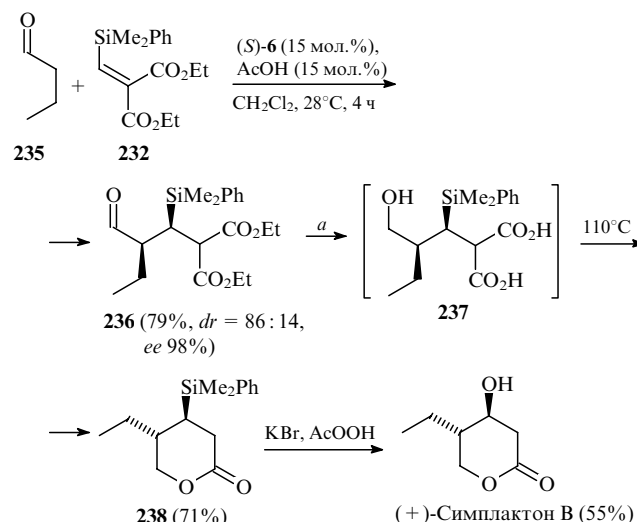


Роль молекулярных сит, по мнению авторов, состоит в том, что они осушают растворитель, обеспечивая оптимальные для этой реакции безводные условия. Следует отметить, что в присутствии органокализаторов, содержащих бис(сульфонамидный)³²³ или тиомочевинный фрагмент,³²⁴ производные индола взаимодействовали с α -нитроалкенами значительно менее селективно.

К настоящему времени разработаны методы органокалитического присоединения других С-нуклеофилов (оксазолонов,³²⁵ алкилиденмалонитрилов^{70, 326, 327}) к α -нитроалкенам, которые могут быть полезны для получения хиральных биологически активных соединений (α,α -дизамещенных α -аминокислот, 1-тетраолонов и др.).

4. Реакции С-нуклеофилов с другими электронодефицитными алкенами

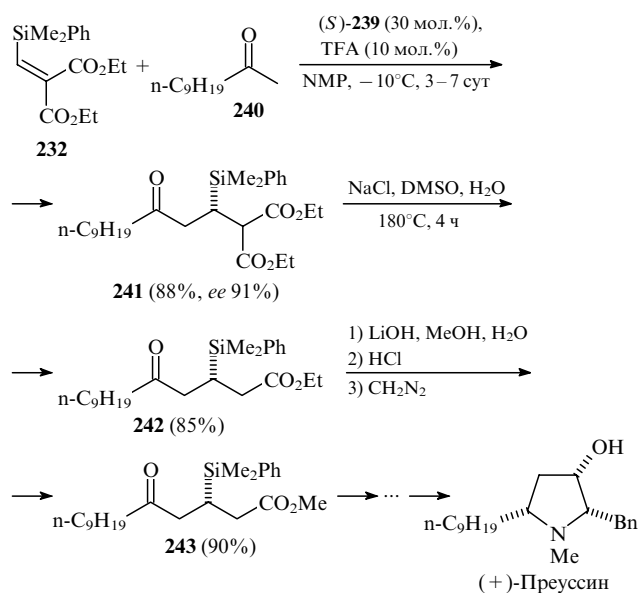
Известно несколько примеров органокалитических асимметрических реакций С-нуклеофилов с другими электронодефицитными алкенами, в том числе с диэтил-2-[(диметил(фенил)сил)метил]малонатом (**232**), 1-хлор-1-цианозеном (**233**), 1,1-бис(фенилсульфонил)этаном (**234**), 4-нитро-5-стирилизоксазолом и α,β -ненасыщенным *N*-ацилпирролом. Chowdhury и Ghosh³²⁸ разработали метод синтеза (+)-симплактона В (simplactone В), являющегося антиподом соответствующего природного соединения.³²⁹ Ключевой стадией синтеза является асимметрическое присоединение бутанала (**235**) к силилметилиденмалонату **232** в присутствии пролинола (*S*)-**6**. Эта реакция, включающая енаминную активацию альдегида-донора, приводит к хиральному аддукту **236** с выходом 79% и весьма высокой *син*-диастерео- и энантиоселективностью. Продукт **236** с помощью «one-pot»-последовательности реакций восстановления и гидролиза был превращен в дикарбоновую кислоту **237**, которая при нагревании отщепляла карбоксильную группу и циклизовалась в лактон **238**. Окисление последнего по Тамао–Флемингу завершило полный синтез (+)-симплактона В.



α — 1) NaCNBH_3 , THF; 2) LiOH , MeOH , H_2O .

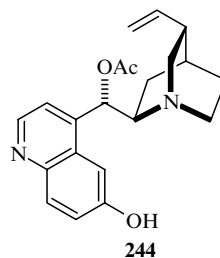
Те же авторы³³⁰ обнаружили, что в присутствии пирролидино(пирролидин-2-ил)метана ((*S*)-**239**) (депротонированный аналог катализатора (*S*)-**151**), являющегося более сильным нуклеофилом, чем пролинол (*S*)-**6**, в реакцию с алкеном **232** вступают и метилкетоны, причем реакция идет региоселективно по метильной группе кетона. Таким путем из ундекан-2-она (**240**) удалось синтезировать с хорошей

энантиоселективностью аддукт **241** и превратить его через стадию образования моноэтилового эфира **242** в кетоэфир **243** — полупродукт для получения алкалоида пирролидинового ряда (+)-преуссина (preussine),^{331, 332} обладающего противогрибковыми свойствами.



Широкие возможности для энантиоселективного получения природных алкалоидов открывают реакции асимметрического присоединения С-нуклеофилов к 1-хлор-1-цианоэтену (**233**). Входящий в состав образующегося аддукта атом хлора может быть замещен затем азидной группой, являющейся источником атома азота для построения целевого гетероцикла. Эти реакции проводят в присутствии бифункциональных органокализаторов, которые содержат третичную аминогруппу, образующую после ионизации С-нуклеофила хиральную ионную пару с его сопряженным основанием, и гидроксильную или тиомочевинную группу, энантиоселективно фиксирующую алкен в переходном состоянии с помощью водородной связи с цианогруппой (см. также раздел II, рис. 7).

В 2006 г. Deng и соавт.³³³ впервые применили катализируемую производным хинидина **244**



реакцию СН-кислоты **245** с 1-хлор-1-цианоэтенном (**233**) для одностадийного формирования двух разделенных метиленовой группой стереоцентров, один из которых содержит третичный, а другой — четвертичный атом углерода. Соответствующий аддукт Михаэля (**2S,4R**)-**246** был получен с количественным выходом и высокой диастерео- и энантиоселективностью. Затем с помощью многостадийной последовательности реакций, включающей нуклеофильное замещение атома хлора на азидную группу (соединение (**2S,4S**)-**247**) и превращение нитрильных и тиоэфирной групп (соединение (**2R,4S**)-**248**), из него был синтезирован целевой алкалоид (–)-манзацидин А (см.³³⁴) с сохранением хиральных центров, сформированных на органокалитической стадии (схема 33).

Год спустя та же группа исследователей⁶⁴ провела реакцию между соединениями **233** и **245** в присутствии модифицированного тиомочевинной группой производного хинина **218**, имеющего отличную от соединения **244** конфигурацию одного из хиральных центров, и синтезировала аддукт Михаэля (**2R,4R**)-**246** с противоположной конфигурацией четвертичного атома углерода, а на его основе —

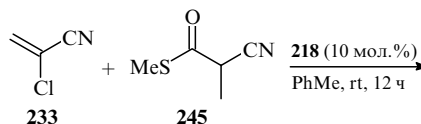
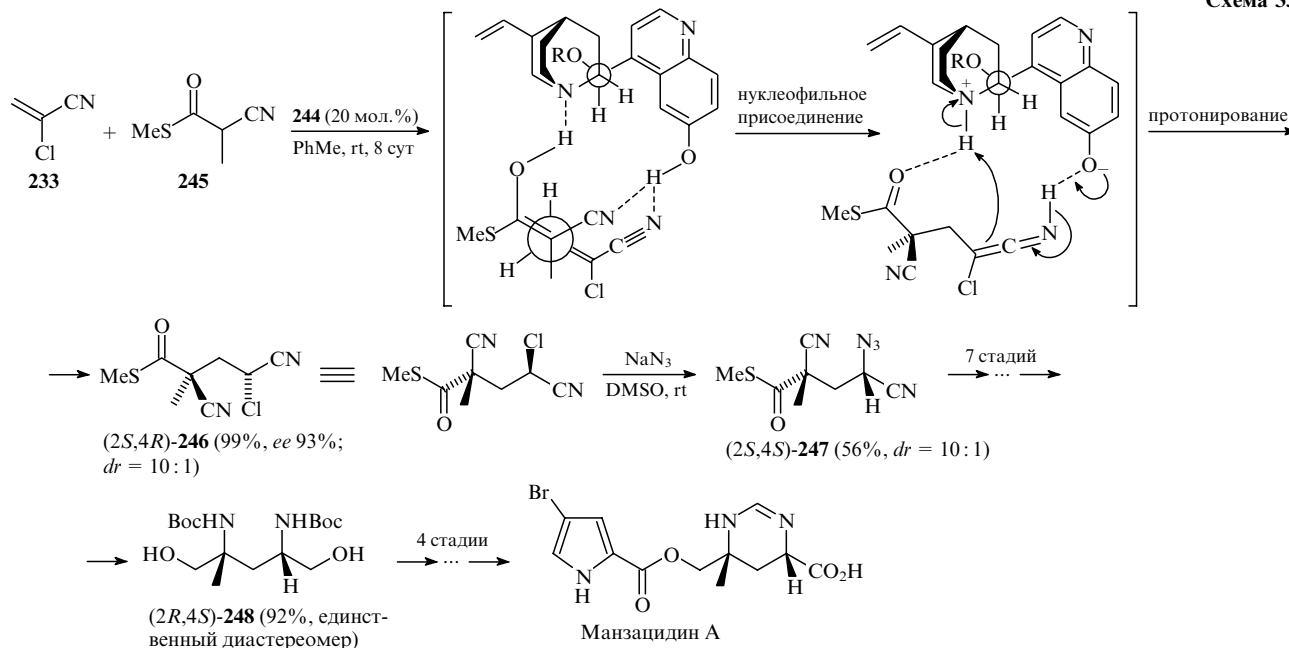
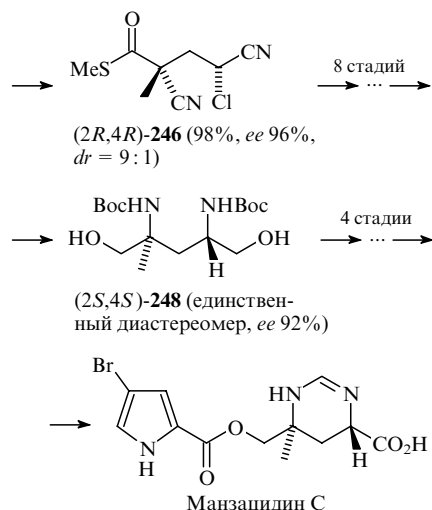


Схема 33

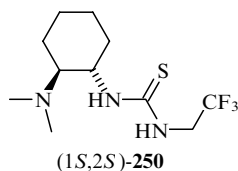




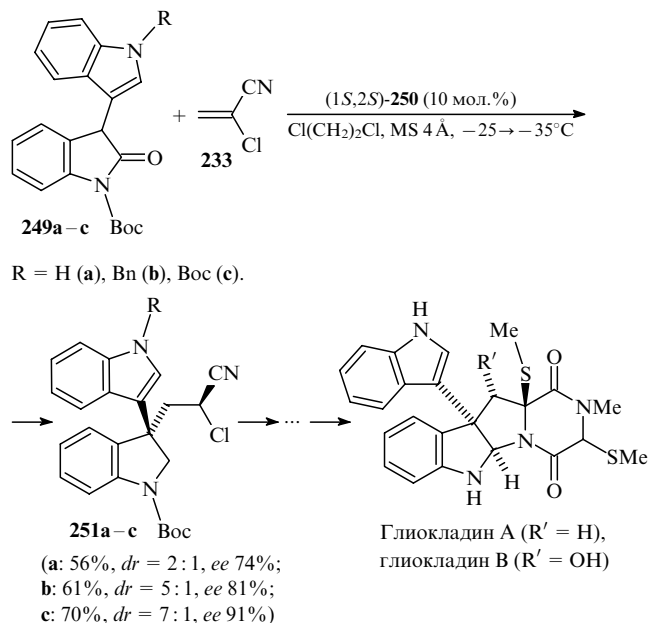
алкалоид (–)-манзацидин С, диастереомер полученного ранее манзацидина А.

Таким образом, была доказана возможность применения органокатализа для направленного стереоселективного формирования полиядерных синтетических блоков для получения природных алкалоидов, содержащих третичный и четвертичный атомы углерода различной конфигурации в положениях 1 и 3 углеродной цепи.

Недавно Luo и соавт.³³⁵ обнаружили, что активным органокатализатором асимметрической реакции Михаэля 1-хлор-1-цианоэтена (**233**) с 3-замещенными 2-оксиндолами **249** является содержащее структурный фрагмент тиомочевины бифункциональное производное *trans*-1,2-диаминоциклогексана (1S,2S)-**250**.

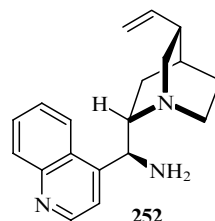


Таким путем, используя в качестве нуклеофилов 3-(3-индолил)оксиндолы **249a–c**, им удалось синтезировать с неплохой диастерео- и энантиоселективностью аддукты **251a–c**, структурный фрагмент которых входит в состав ряда при-

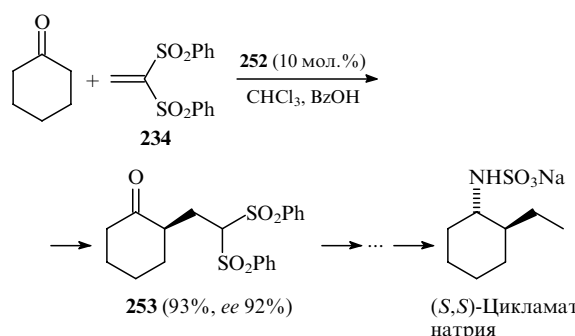


родных соединений, в частности алкалоидов глиокладинов А и В.^{336, 337}

Одним из перспективных подходов к синтезу хиральных биологически активных веществ является последовательность реакций, включающая асимметрическое присоединение С-нуклеофилов к 1,1-бис(фенилсульфонил)этену (**234**) и десульфуризацию образующихся аддуктов (действием Mg в MeOH). Таким путем можно энантиоселективно ввести в нуклеофил (карбонильное соединение, соль енола, нитроалкан) этильную группу. В 2008 г. Lu и соавт.³³⁸ применили асимметрическую реакцию Михаэля на стереодетерминирующей стадии синтеза натриевой соли цикламовой кислоты — важного полупродукта, используемого для производства искусственных заменителей сахара.³³⁹ Взаимодействием циклогексана с 1,1-бис(фенилсульфонил)этенем (**234**) в присутствии катализатора **252**, содержащего первичную аминогруппу (енаминный катализ, см. раздел II, рис. 6),

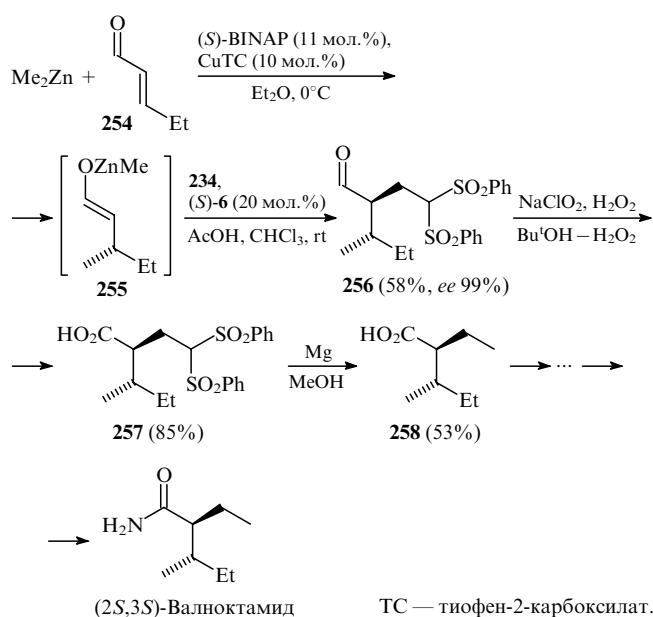


был получен с высокими выходом и энантиоселективностью биссульфон **253**, который после серии простых превращений, не сопровождающихся рацемизацией хирального центра, был превращен в искомую натриевую соль цикламовой кислоты.

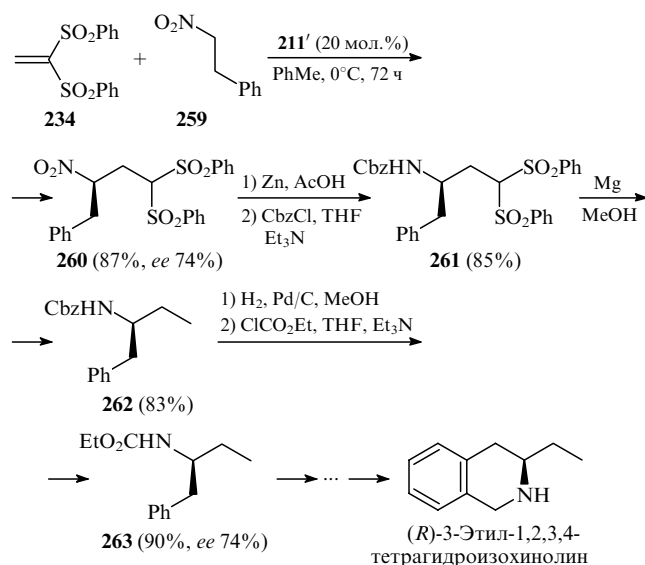


В реакцию асимметрического присоединения к 1,1-бис(фенилсульфонил)этену (**234**) могут вступать енолаты альдегидов. Quintard и Alexakis³⁴⁰ разработали высокоэнантиоселективную «one pot»-последовательность реакций 1,4-присоединения диметилцинка к α,β -еналу **254** в присутствии комплекса меди с 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтилом (BINAP) и энантиоселективного присоединения *in situ* образующегося енолата **255** к 1,1-бис(фенилсульфонил)этену (**234**) в присутствии пролинола (S)-**6**. В результате был получен аддукт Михаэля **256** с неплохой диастереоселективностью (*dr* = 83:17) и очень высокой энантиомерной чистотой. Разработанный подход был использован для получения (2S,3S)-3-метил-2-этилвалерамида — одного из стереоизомеров мягкого транквилизатора валлоктамида,^{341, 342} который проходит предклиническое исследование в виде смеси четырех стереоизомеров, оказывающих различное терапевтическое действие.³⁴³ Для получения целевого продукта альдегид **256** окисляли в кислоту **257** и удаляли из нее группы PhSO₂ действием магния в метаноле. Образующаяся (2S,3S)-3-метил-2-этилвалериановая кислота (**258**) была превращена далее в валлоктамид известным методом.³⁴¹ Об эффективности предложенного подхода свидетельствует тот

факт, что он позволяет получать (2*S*,3*S*)-валноктамид из еналя **256** в четыре экспериментальные стадии, в то время как известный путь синтеза рацемического препарата включает восемь стадий.



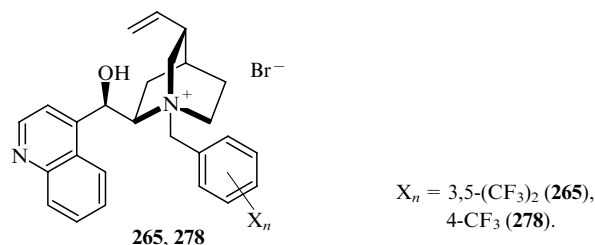
В качестве С-нуклеофилов в асимметрических реакциях Михаэля с 1,1-бис(фенилсульфонил)этенем (**234**) можно использовать нитроалканы, что открывает прямой путь к синтезу хиральных α-алкиламинов. Эта реакция протекает наиболее эффективно при катализе производными алкалоидов, содержащими тиомочевинную группу, которые не только депротонируют нитроалкан, но и формируют геометрию активированного комплекса путем образования водородных связей с атомами кислорода нитрогруппы. Zhu и Lu³⁴⁴ разработали метод синтеза (*R*)-3-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, ингибитора *N*-метилтрансферазы фенилэтанолamina,³⁴⁵ ключевой стадией которого является асимметрическое присоединение (2-нитроэтил)бензола (**259**) к бис(сульфонил)этену (**234**) в присутствии бифункционального катализатора алкалоидного типа **211'**. Значение *ee* аддукта Михаэля **260** было невысоким, этот показатель сохранялся на последующих стадиях многостадийного син-



Cbz — бензилоксикарбонил.

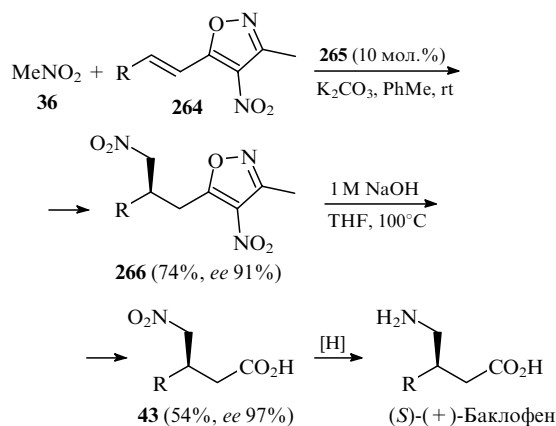
теза (через интермедиаты **261** и **262**) этил-(*S*)-1-фенилбутан-2-илкарбамата **263**, являющегося непосредственным предшественником целевого соединения.³⁴⁵

Недавно Adamo и соавт.¹⁴⁰ предложили оригинальный подход к синтезу хирального аналога ГАМК, баклофена, включающий асимметрическое присоединение нитрометана (**36**) к 4-нитро-5-стирилизоксазолу **264** в присутствии хирального катализатора межфазного переноса **265**.



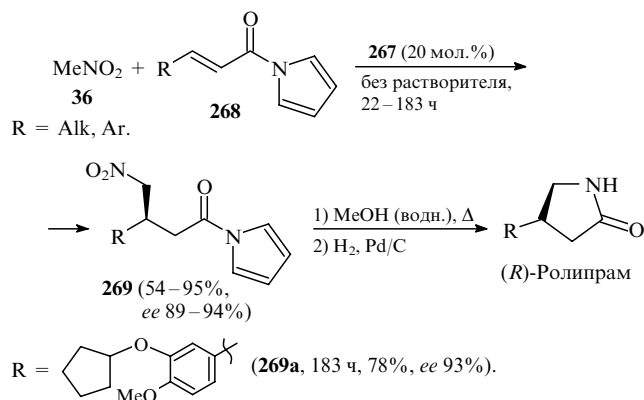
В результате реакции аддукт Михаэля **266** образуется с выходом 74% и энантиоселективностью 91% (другие подходы к синтезу баклофена см. на схемах 9, 10, 19, 23 и 27). По мнению авторов, активация нитрометана осуществляется в данном случае путем образования хиральной ионной пары с катализатором. Последующий щелочной гидролиз изоксазола **266** дает нитрокислоту **43**, которая после восстановления нитрогруппы превращается в баклофен (схема 34). Однако по выходам продуктов и доступности исходного алкена этот метод уступает альтернативным методам синтеза баклофена.

Схема 34



R = 4-ClC₆H₄.

Методологически подход Adamo напоминает синтез производных γ-нитрокислот (см. также синтез производных γ-нитрокислот на схемах 7–11, 23, 27–32), предложенный Vakulya и соавт.³⁴⁶ в 2008 г. В присутствии алкалоида **267** (аналога соединения **218** с Et-группой вместо винильной) нитрометан (**36**) образует с α,β-ненасыщенными *N*-ацилпирролами **268** аддукты Михаэля **269** с выходом 54–95% и энантиоселективностью 89–94%. Авторы успешно применили этот метод для получения антидепрессанта (*R*)-ролипрама. Ключевой полупродукт **269a** образовывался с выходом 78% и *ee* 93% и был без проблем (2 простые в экспериментальном отношении стадии) превращен в целевое соединение. Однако метод требует длительной выдержки реагентов (до 183 ч) и по этому показателю уступает альтернативным органокалитическим методам синтеза данного лекарственного препарата.



IV. Асимметрическое формирование связи углерод — гетероатом

Асимметрические реакции Михаэля открывают широкие возможности для энантиоселективного получения органических соединений, в которых хиральный атом углерода соединен с гетероатомом. Прямым и эффективным подходом к их получению являются внутри- и межмолекулярные реакции электронодефицитных алкенов с N-, O-, S- и P-нуклеофилами в присутствии хиральных органокаatalизаторов. Наиболее эффективными катализаторами этих реакций являются триметилсилиловые эфиры α,α -диарилпропинола и производные хинина (хинидина) или других хиральных аминов, в том числе модифицированные тиомочевинным (мочевинным) фрагментом. Иногда гетеронуклеофилы вступают в реакции Михаэля при катализе кислотами Брёнстеда (фосфаты хиральных диолов, например BINOL) (см. раздел II).

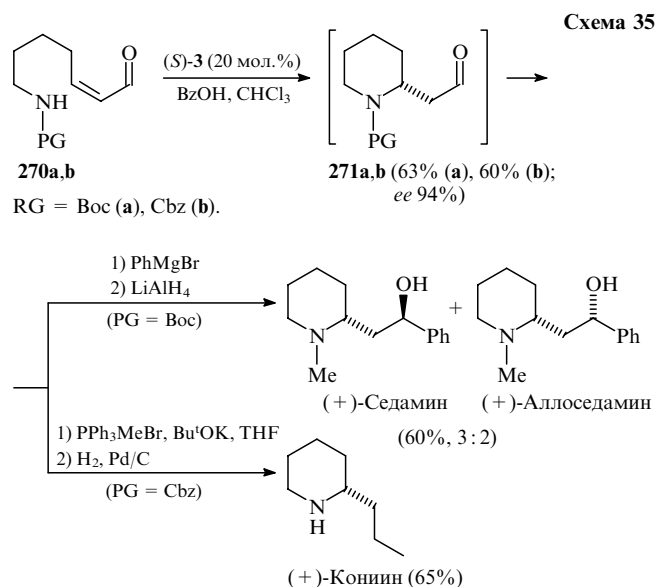
1. Реакции N-нуклеофилов с электронодефицитными алкенами

Реакции электронодефицитных алкенов с N-нуклеофилами в присутствии органокатализаторов применяют для получения хиральных β-аминокислот, β-лактамов, производных алкалоидов, других хиральных гетероциклов.³⁴⁷ При этом N-нуклеофил (амин, гидроксилламин, азотсодержащий гетероцикл) и активированный алкен (как правило, α,β-непредельный альдегид) могут входить в состав одной молекулы (внутримолекулярные реакции) или двух различных молекул (межмолекулярные реакции).

а. Внутримолекулярные реакции

α,β -Непредельные аминокальдегиды, в которых аминокгруппа и альдегидная группа разделены цепочкой из пяти или шести атомов углерода, являются удобными синтонами для построения соответственно пирролидинового или пиперидинового цикла, входящего в состав ряда природных алкалоидов.³⁴⁸ При этом в результате асимметрической внутримолекулярной реакции Михаэля формируется хиральный центр в α -положении к гетероатому.

В 2007 г. Fustero и соавт.³⁴⁹ применили катализируемую пролинолом (*S*)-**3** внутримолекулярную циклизацию соединений **270a,b**, содержащих защищенную аминогруппу, для получения некоторых алкалоидов пиперидинового ряда. Эта реакция, протекающая через стадию иминиевой активации катализатором альдегидной группы реагента (см. раздел II, рис. 6), привела к производным (2-пиперидил)ацетальдегида **271a,b** с умеренным выходом, но высокой энантиоселективностью. При обработке альдегида **271a** фенилмагнийбромидом образуются соответствующие диастереомерные вторич-



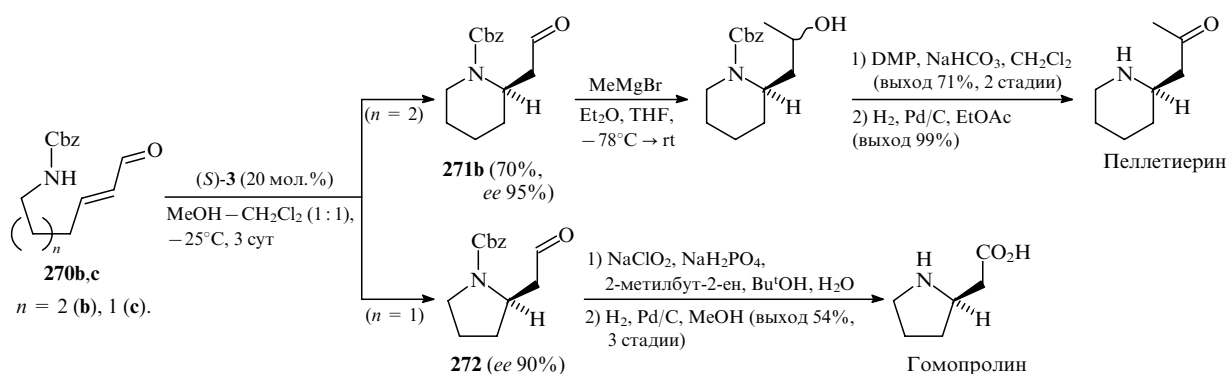
ные спирты (в соотношении 3:2), которые после хроматографического разделения восстанавливали алюмогидридом лития в алкалоиды (+)-седамин и (+)-аллоседамин. Альдегид **271b** реакциями Виттига и каталитического гидрирования был превращен в алкалоид (+)-кониин (схема 35).

Carter и соавт.³⁵⁰ использовали полученные с помощью катализируемой пролинолом (*S*)-3 внутримолекулярной реакции Михаэля (*R*)-1-бензилоксикарбонил-2-(формилметил)пиперидин (**271b**) и (*R*)-1-бензилоксикарбонил-2-(формилметил)пирролидин (**272**) для синтеза алкалоида пеллетьерина (выделен Tanret^{351, 352} в 1878 г.) и β-аминокислоты гомотропин соответственно.^{353, 354} И в этом случае схема синтеза целевых соединений была весьма простой и основывалась на тривиальных реакциях Гриньяра или окисления соответствующих хиральных аддуктов Михаэля **271b** и **272**. Интересно отметить, что синтезируемая таким образом аминокислота гомотропин сама является органокатализатором некоторых асимметрических реакций^{355, 356} (схема 36).

Hong и соавт.³⁵⁷ в 2011 г. применили органокалатическую аза-реакцию Михаэля для стереоселективного синтеза 2,6-дизамещенных пиперидинов. С использованием в качестве исходного соединения хирального 4-{2-[(*R*)-2-(тозиламино)пропил]-1,3-дифенил-2-ил}бут-2-еня (**273**) и при проведении реакции в присутствии катализатора (*S*)-**6** или (*R*)-**6** им удалось синтезировать продукты циклизации, имеющие как *цис*-, так и *транс*-расположение заместителей в пиперидиновом цикле. При катализе пролинолом (*S*)-**6** с очень высокой стереоселективностью (*цис*:*транс* = 15:1) образовывался *цис*-диастереомер (8*S*,10*R*)-**274**. Стереоселективность реакции, катализируемой пролинолом (*R*)-**6**, была несколько ниже (для соединения (8*R*,10*R*)-**274** соотношение *транс*:*цис* = 2:1–4:1). Соединения (8*S*,10*R*)-**274** и (8*R*,10*R*)-**274** были затем с помощью последовательности реакций олефинирования по Хорнеру–Эммонсу, гетероциклизации и удаления защитной дитиановой группы превращены в алкалоиды (–)-эпимиртин и (+)-миртин, содержащиеся в *Vaccinium Myrtillus* (схема 37).^{358, 359}

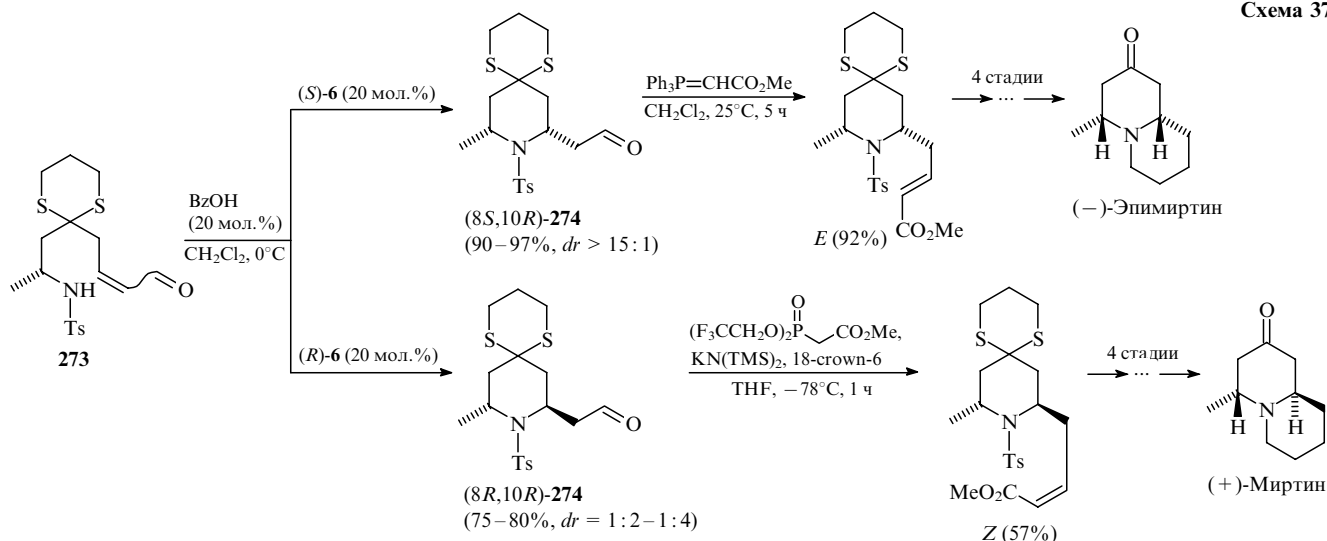
Fusteri и соавт.³⁶⁰ обнаружили, что с помощью внутримолекулярной асимметрической реакции Михаэля можно синтезировать производные пирролидина и пиперидина, аннелированные с ароматическим ядром. Структурный фрагмент бензаннелированных азотсодержащих гетероциклов часто встречается в природных соединениях. Внутримолекулярная циклизация производного анилина **275** в присутствии катализатора (*S*)-**3** привела к тетрагидроино-

Схема 36

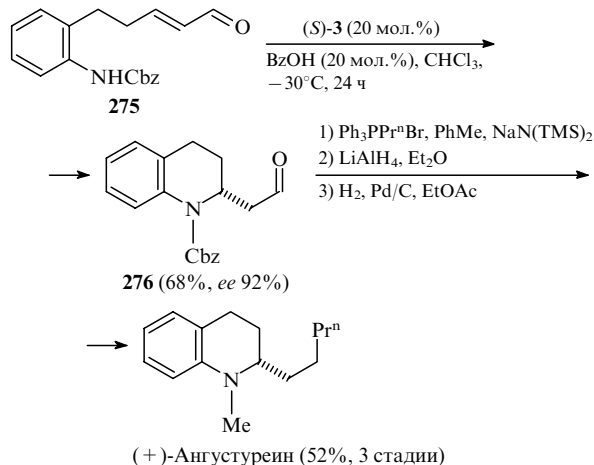


DMP — 1,1,1-Триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он.

Схема 37



лину **276**, который с помощью реакций олефинирования по Виттигу и восстановления был превращен в алкалоид (+)-ангустуреин (angustureine).

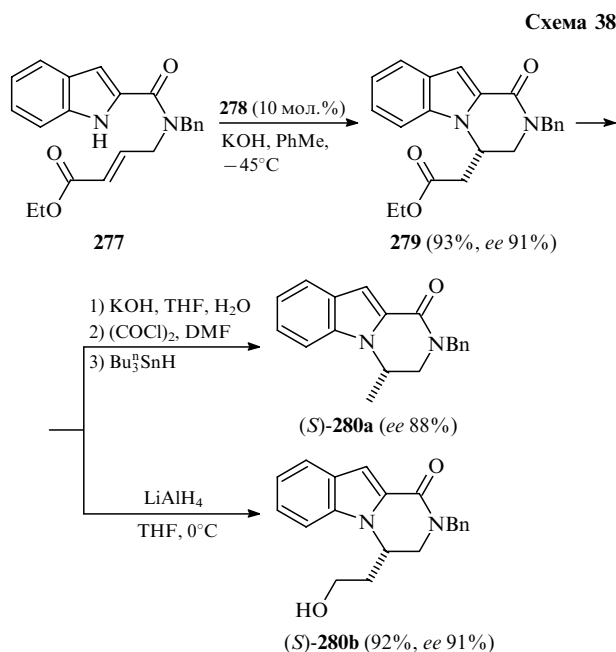


Биологически активные вещества можно синтезировать, вводя в асимметрическую внутримолекулярную аза-циклизацию михаэлевского типа соединения, в которых алкеновый фрагмент связан со сложноэфирной группой и обладает более слабыми акцепторными свойствами, чем связь C=C в α,β-еналях. Иминиевая активация таких реагентов под действием хиральных оснований Льюиса обычно неэффективна, поэтому в данном случае был применен катализатор другого типа. Umani-Ronchi и соавт.³⁶¹ обнаружили, что

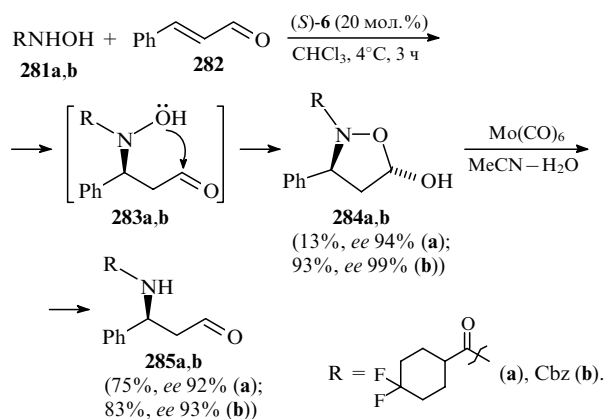
амид индол-2-карбоновой кислоты **277**, содержащий в амидной части молекулы фрагмент эфира γ-аминокроотоновой кислоты, превращается при обработке основанием (KOH) в толуоле в присутствии хирального катализатора межфазного переноса бромид (n-трифторметилбензил)цинхонидия (**278**), аналога катализатора **265**, в производное 3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она **279** с высокими выходом и энантиоселективностью (схема 38). Хороший стереохимический результат реакции авторы объясняют образованием тесной ионной пары между индолат-анионом и хиральным катионом цинхонидия **278**, в которой эффективно блокируется одно из двух возможных направлений подхода алкена к N-нуклеофилу (см. раздел II, рис. 4). Синтетический потенциал предложенного метода подтвержден реакциями декарбэтоксилирования и восстановления соединения **279** в гетероциклы (S)-**280a,b** без существенной рацемизации хирального центра. Следует отметить, что соединения, содержащие структурный фрагмент дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-она, проявляют противогрибковую и антигистаминную активность, некоторые из них способны специфично ингибировать серотониновые рецепторы.^{362–365}

6. Межмолекулярные реакции

В присутствии органокализаторов можно проводить межмолекулярные асимметрические реакции N-нуклеофилов с электронодефицитными алкенами и синтезировать таким путем полупродукты для получения производных β-аминокислот и хиральных соединений, имеющих в β-положении к атому углерода альдегидной группы (или группе, в которую



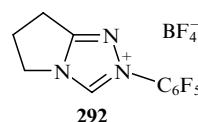
она была затем превращена азотсодержащий гетероцикл. В 2010 г. Córdova и соавт.³⁶⁶ предложили методы синтеза хирального лекарственного препарата маравинок (UR-427857), мощного антагониста рецепторов CCR5, играющих важную роль в механизме проникновения вируса СПИД в клетки организма.^{367, 368} Методы основаны на реакциях асимметрического присоединения производных гидроксилamina **281a,b** к коричному альдегиду (**282**) в присутствии диарилпропинола (**S**)-**6**. Как уже отмечалось,



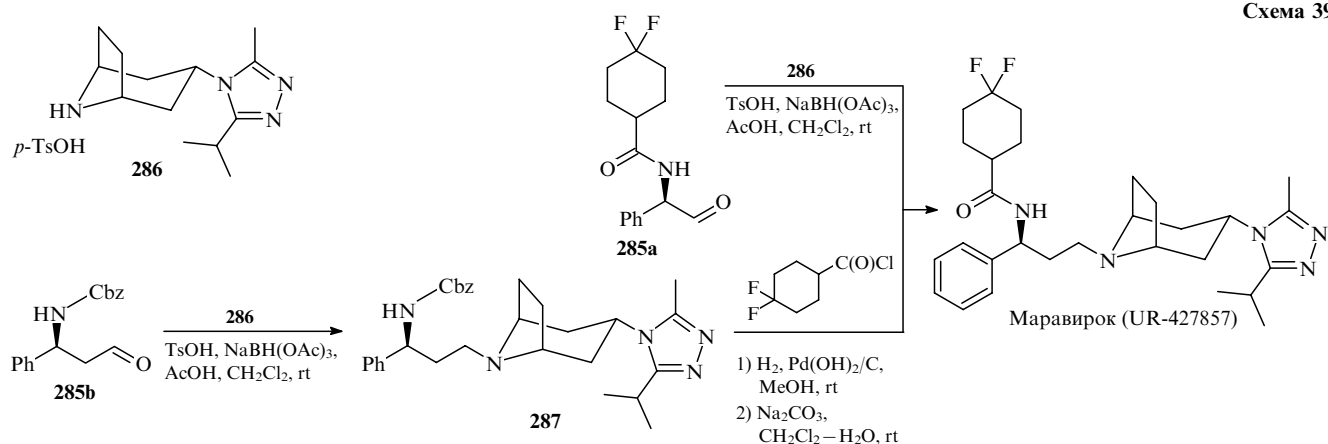
катализатор (**S**)-**3** активирует α,β -енали путем образования с ними иминиевых катионов (см. раздел II, рис. 6). Образующиеся аддукты Михаэля **283a,b** самопроизвольно циклизируются в условиях реакции в 5-гидроксиизоксазолидины **284a,b**, при этом выход и энантиомерная чистота гетероцикла **284b**, полученного из гидроксилamina **281b**, были существенно выше, чем у продукта **284a**, синтезированного на основе *N*-гидроксиамида 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (**281a**). Гетероциклы **284a,b** были превращены в соответствующие β -аминоальдегиды **285a,b** под действием Mo(CO)_6 , реакции сопровождались некоторым уменьшением энантиомерной чистоты продуктов.

Завершающие стадии синтеза препарата маравинок включали восстановительное аминирование альдегида **285a** амином **286** в присутствии NaBH(OAc)_3 или, в случае альдегида **285b**, последовательность реакций восстановительного аминирования и амидирования образующегося аминсоединения **287** хлорангидридом 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (схема 39).

В 2010 г. Jørgensen и соавт.³⁶⁹ разработали эффективный метод синтеза эфиров хиральных β -аминокислот из α,β -непредельных альдегидов и *O,N*-бис(*n*-толуолсульфонил)-гидроксилamina (**288**) и применили его для получения (*R*)-3-аминононановой кислоты (**289**) — ключевого интермедиата в полном синтезе алкалоида индолизидина 209D. Метод состоит из двух стадий, которые проводят последовательно в одном реакторе в присутствии различных органокализаторов. Первая, катализируемая диарилпропинолом (**S**)-**3** стадия включает асимметрическое присоединение гидроксилamina **288** к *транс*-нон-2-еналу (**74d**) и спонтанное отщепление легко уходящей тозилосигруппы из аддукта Михаэля **290** с образованием хирального производного азиридина **291**. Вторая стадия — окислительно-восстановительное внутримолекулярное раскрытие азиридинового цикла в соединении **291** — проводилась в присутствии *N*-гетероциклического карбена, получаемого *in situ* из соли 1,2,4-триазолия (**292**)



под действием присутствующего в системе основания (NaOAc). В результате с высоким выходом и энантиоселективностью был получен эфир (*R*)-3-аминононановой кислоты **289**, который мог быть превращен в целевой алкалоид индолизидин 209D известными методами.³⁷⁰



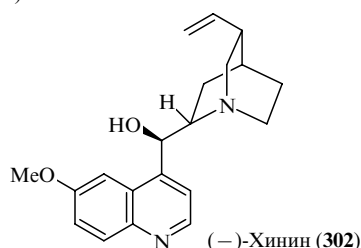
Недавно Lin и соавт.³⁷³ показали, что в асимметрическую реакцию Михаэля с α,β -еналами в присутствии силиловых эфиров (*R*)-пролинола способны вступать производные пиразола. Эта реакция открыла путь к органокаталитическому синтезу хирального лекарственного препарата INCB018424, содержащего в своем составе пиразольный цикл. Соединение INCB018424 является мощным ингибитором тирозинкиназ, которые играют в организме человека роль сигнальных молекул, регулирующих функции цитокинов, факторов роста и некоторых других систем; в настоящее время этот препарат проходит клинические испытания^{374–377} в качестве лекарства для лечения миелопролиферативных расстройств³⁷⁸ и ревматоидного артрита.³⁷⁹ Было предложено два подхода к синтезу целевого соединения. Первый из них включает катализируемое триалкилсилиловыми эфирами (*R*)- α,α -диарилпролинола (*R*)-**295** асимметрическое присоединение производных 4-(пиразол-4(1*H*)-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина **296a,b** к (*E*)-3-(циклопентил)акриальдегиду (**297**), последующее окислительное аминирование и снятие защиты в образующихся аддуктах Михаэля (*R*)-**298a,b** (схема 40). Второй подход предполагает использование в качестве нуклеофила 4-бромпиразола (**296c**) и последующее введение в хиральный аддукт (*R*)-**299** пирроло[2,3-*d*]пиримидинового фрагмента с помощью реакции кросс-сочетания соединения **300** с гетероциклом **301**. В обоих случаях энантиоселективность ключевой органокаталитической стадии, формирующей хиральный центр в α -положении к атому азота пиразольного цикла, и выходы аддуктов Михаэля были весьма высоки, а скорость реакций заметно возросла при добавлении в систему 4-нитробензойной кислоты.

2. Реакции О-нуклеофилов с электронодефицитными алкенами

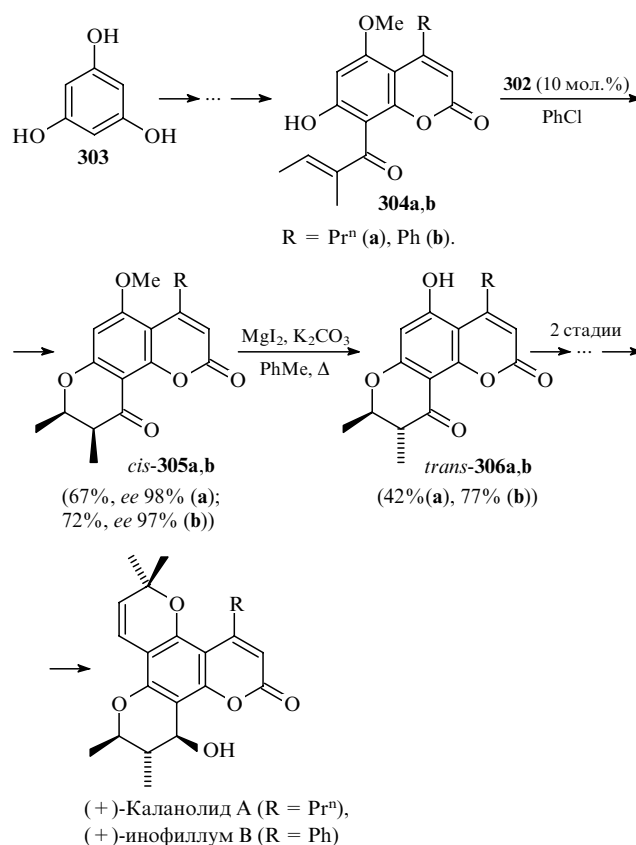
Присоединение О-нуклеофилов к электронодефицитным алкенам, двойная связь в которых активирована карбонильной или нитрогруппой, используют для синтеза кислородсодержащих гетероциклов, β -гидроксикарбонильных соединений, β -диолов и β -аминоспиртов, структурные фрагменты которых присутствуют в некоторых природных соединениях и синтетических лекарственных препаратах.³⁸⁰ Реакция Михаэля является в данном случае альтернативой асимметрической альдольной реакции, которая широко используется для получения соединений, содержащих β -гидроксикарбонильный фрагмент, в том числе с применением органокатализаторов.¹⁶ Известны примеры внутри- и межмолекулярных органокаталитических реакций Михаэля с участием О-нуклеофилов.

а. Внутримолекулярные реакции

Внутримолекулярный вариант окса-реакции Михаэля применяют для получения полициклических соединений с пяти- и шестичленными кислородсодержащими гетероциклами, в том числе обладающих биологической активностью. Ishikawa и соавт.³⁸¹ обнаружили, что в присутствии (–)-хинина (**302**)

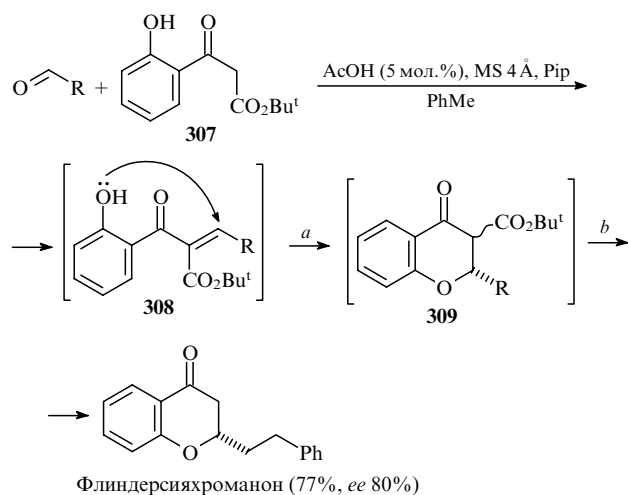


получающиеся из флороглюцина **303** 4-замещенные 7-гидрокси-5-метокси-8-тиглоилкумарины **304a,b** претерпевают внутримолекулярную циклизацию по Михаэлю с образованием соответствующих производных 2,3-диметил-4-хроманона *cis*-**305a,b**, имеющих очень высокую энантиомерную чистоту. Авторам удалось элегантно решить проблему удаления защитной 5-метоксигруппы из полученных соединений (действием системы $MgI_2 - K_2CO_3$) с одновременной изомеризацией в соответствующие *транс*-изомеры *транс*-**306a,b** — непосредственные предшественники природных кумаринов (+)-каланолита А и (+)-инофиллума В. Эти природные соединения, выделенные в 1992 г. из *Calophyllum lanigerum* var. *Austrocoriaceum* (Guttiferae),^{382, 383} являются активными ингибиторами обратной транскриптазы вируса ВИЧ-1 и изучаются в США как лекарства для лечения СПИД. Предложенный метод их синтеза базируется на доступном исходном соединении (флороглюцине) и пригоден для их энантиоселективного получения в количествах, необходимых для проведения клинических исследований.



Флаваноновые и хроманоновые фрагменты входят в состав ряда других природных соединений, обладающих полезными видами биологической активности,^{384–387} в том числе противоопухолевой и противовоспалительной. Некоторые из них исследуются как селективные модуляторы рецепторов эстрогена.^{388, 389} Scheidt и соавт.³⁹⁰ разработали энантиоселективный метод синтеза соединений этого ряда, включающий последовательность реакций Кнёвенагеля *тем*-бутил-3-(2-гидроксифенил)-3-оксoproпаноата (**307**) с альдегидами (алифатическими или ароматическими), асимметрической циклизации енонов **308** и декарбоксилирования *in situ* образующихся кетоэфиров **309**; при этом реакции Кнёвенагеля и Михаэля можно проводить раздельно или (что удобнее) в одном реакторе. Наилучшие каталитические свойства проявил бифункциональный катализатор **218**, содержащий фрагменты алкалоида и тиомочевины, в присут-

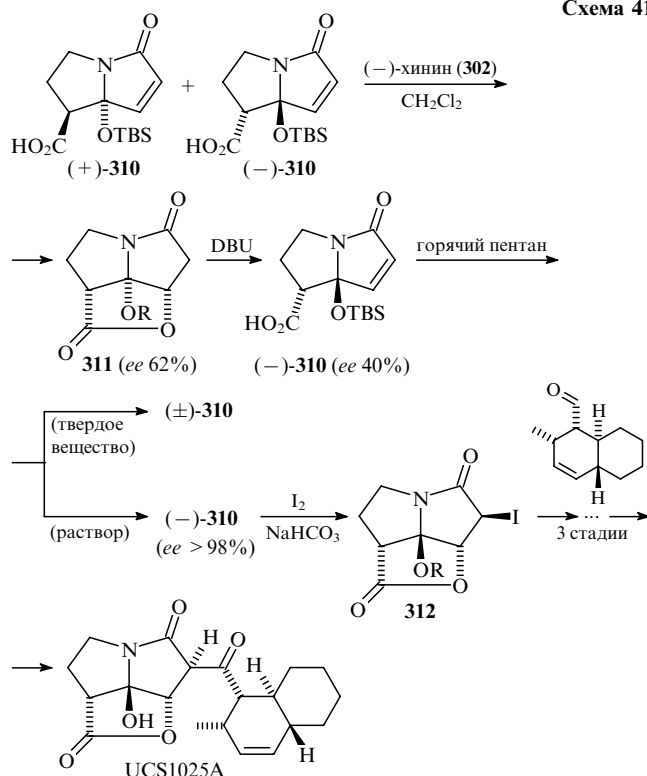
ствии которого энантимерно обогащенные флаваноны и хроманоны образовывались с высокими выходами и энантиоселективностью. Таким путем авторам удалось в одну экспериментальную стадию синтезировать природное соединение 2-(2-фенилэтил)хроманон (флиндерсияхроманон, flindersiachromanone)³⁹¹ с выходом 77% и энантимерным избытком 80%.



a — **218** (20 мол. %), PhMe, $-20^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$; *b* — *p*-TsOH, 80°C ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Bn}$); $\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}$; Pip — пиперидин.

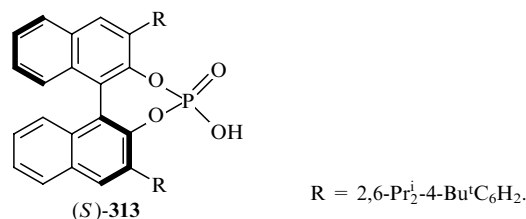
Christmann и соавт.³⁹² применили катализируемую хинином асимметрическую окса-реакцию Михаэля для кинетического разделения рацемического тетрагидропирролизина ($\pm$)-**310** (схема 41). Эта реакция, в которой роль нуклеофила играет атом кислорода карбоксильной группы соединения **310**, является, по-видимому, первым примером энантиоселективного присоединения карбоновой кислоты к акцептору Михаэля в присутствии органокализатора. Оказалось, что в предложенных условиях энантиомер (–)-**310** циклизуется

Схема 41



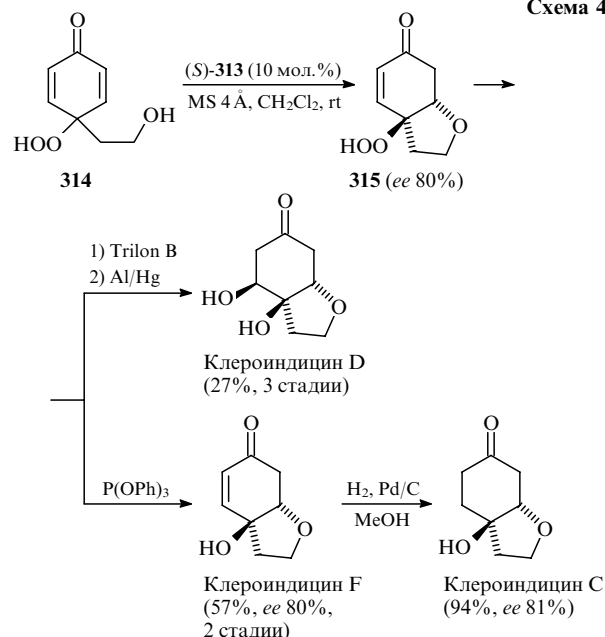
значительно быстрее, чем его антипод (+)-**310**, давая энантимерно обогащенный лактон **311**. Под действием DBU полученный лактон **311** был вновь превращен в теперь уже энантимерно обогащенную кислоту (–)-**310** (*ee* 40%). Значительно повысить оптическую чистоту продукта позволила его обработка горячим пентаном, при этом энантиомер (–)-**310** практически нацело переходил в раствор, в то время как рацемат ($\pm$)-**310** оставался в виде осадка. Полученное таким образом соединение (–)-**312** (*ee* > 98%) было превращено в ингибитор теломеразы UCS1025A^{393–395} в 4 стадии по методу Danishefsky.³⁹⁶

В 2010 г. китайские исследователи³⁹⁷ предложили способ десимметризации 4-(гидроксикал)замещенных циклогексациенонов с помощью внутримолекулярной окса-реакции Михаэля, катализируемой фосфатами (*S*)-BINOL. Продуктами этой реакции являются хиральные бициклические соединения, содержащие диоксановые или тетрагидрофурановые фрагменты. Разработанный метод был применен для энантиоселективного синтеза клероиндицинов C, D и F (cleroindicin) — природных соединений, выделенных из растения *Clerodendrum indicum*, которое используется в Китае для лечения малярии и ревматизма.^{398, 399} Ключевой стадией синтеза явилась катализируемая кислотой (*S*)-**313** (аналог катализатора (*R*)-**230**)

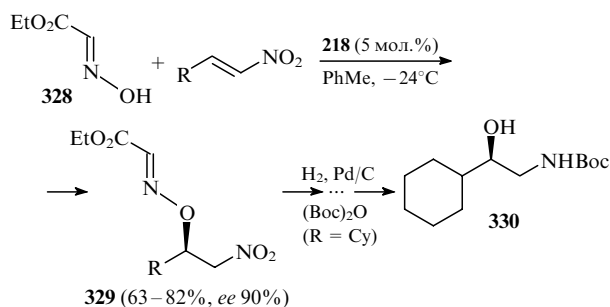


внутримолекулярная циклизация доступного гидроксипероксида **314**, приводящая к производному тетрагидробензофуранона **315** с достаточно высокой энантиоселективностью (схема 42). Соединение **315** далее с помощью последовательности реакций эпексидирования (межфазный катализ) и восстановления амальгамой алюминия было превращено в клероиндин D с общим выходом 27% (3 стадии). При использовании в качестве восстановителя P(Ph)_3 из пероксида **315** был синтезирован клероиндин F, каталитическое гидрирование которого дало клероиндин C.

Схема 42



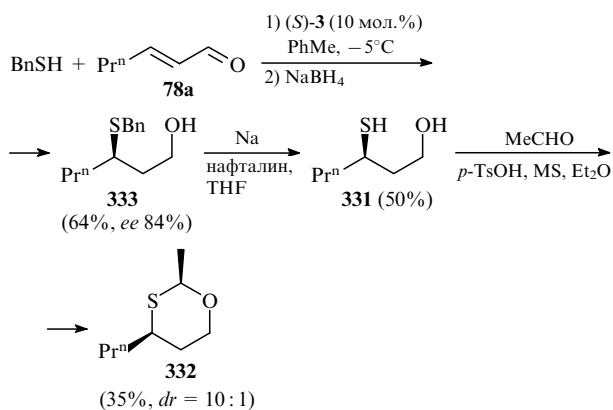
интерес представляет соединение **329** ($R = \text{Cy}$ (циклогексил)), продукт восстановления которого — аминспирт **330** — обладает свойствами адреномиметика.⁴¹⁶



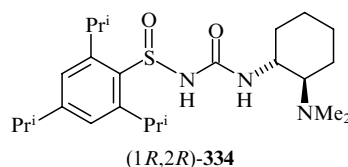
$R = \text{Alk.}$

3. Реакции других гетеронуклеофилов с электронодефицитными алкенами

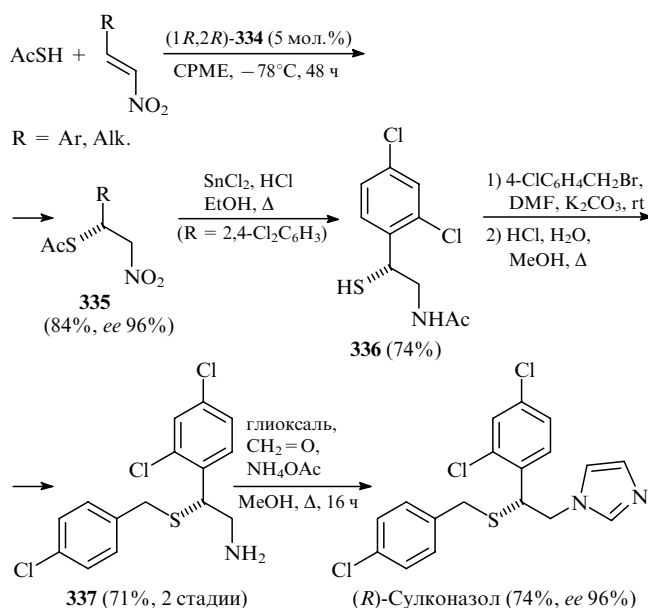
Описано несколько реакций асимметрического присоединения к активированным алкенам нуклеофилов, содержащих другие гетероатомы,^{417, 418} однако примеры их использования для получения природных соединений и биологически активных веществ весьма редки. В 2009 г. Rosini и соавт.⁴¹⁹ описали энантиоселективный органокаталитический синтез (*R*)-3-меркаптогексан-1-ола (**331**)⁴²⁰ и *цис*-2(*S*)-метил-4(*R*)-пропил-1,3-оксатиана (**332**)^{421–423} — серосодержащих летучих компонентов экстракта маракуйи. Ключевой стадией предложенного метода является асимметрическое присоединение фенилметантиола к *транс*-гекс-2-еналу (**78a**) в присутствии катализатора (*S*)-**3**. Образующийся аддукт Михаэля без выделения восстанавливали боргидридом натрия в энантиомерно обогащенный спирт **333** (*ee* 84%), который с помощью реакций дебензилирования и тиацетализации превращали в целевые соединения **331** и **332**, имеющие достаточно высокую энантио- и диастереомерную чистоту.



К числу фармакофорных серосодержащих групп принадлежит β -аминотиольный фрагмент, входящий, в частности, в антибиотики пеницилламин и пенициллин, в витамин Н (биотин) и фунгицид сулфоназол.^{424, 425} Ellman и соавт.⁴²⁶ обнаружили, что весьма эффективным подходом к синтезу производных хиральных β -аминотиолов является асимметрическое присоединение тиоуксусной кислоты к α -нитроалкенам. Наиболее активным и селективным органокатализатором этой реакции оказалось производное *N*-сульфинилмочевин (*1R,2R*)-**334**,

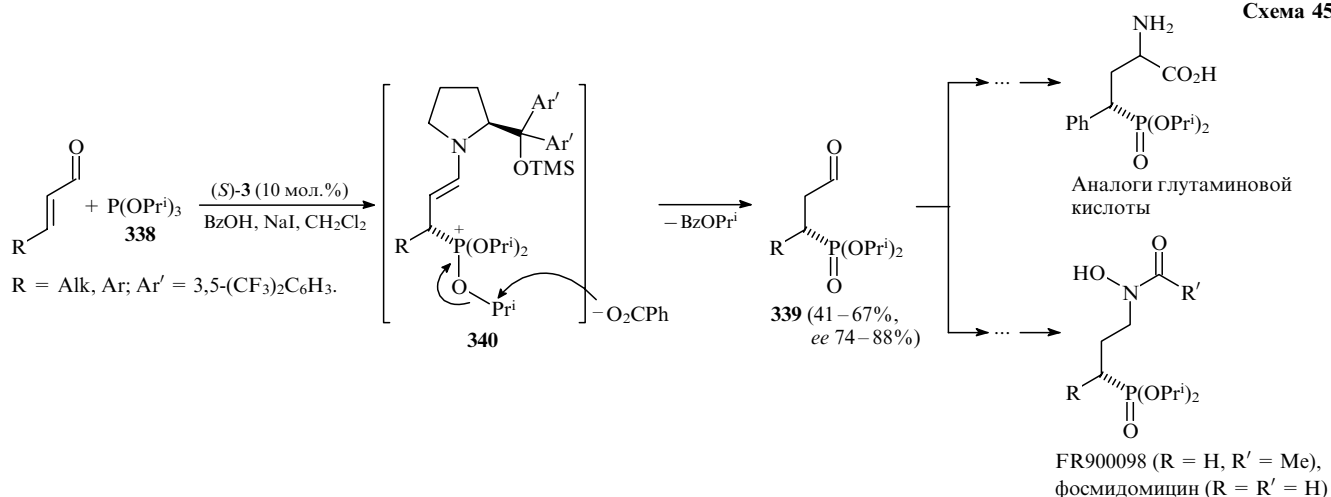


являющееся представителем разработанного недавно оригинального типа катализаторов, в которых хиральная сульфинильная группа сама участвует в процессе стереодифференциации и одновременно значительно увеличивает кислотность атомов водорода мочевиновой труппы, образующих водородные связи с реагентами.⁴²⁷ В присутствии катализатора (*1R,2R*)-**334** реакцию Михаэля можно проводить при -78°C и синтезировать широкий круг производных β -нитроэантиола **335**, энантиомерный избыток которых достигает 96%. Синтетический потенциал метода продемонстрирован энантиоселективным синтезом (*R*)-сулфоназола из аддукта Михаэля **335** ($R = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$) в 4 стадии, включающие восстановление нитрогруппы в ациламиногруппу, алкилирование тиола **336** 4-хлорбензилбромидом, дезацилирование и превращение аминогруппы в соединении **337** в имидазольный цикл с помощью 4-компонентной реакции с глиоксалем, формальдегидом и ацетатом аммония. Все эти реакции протекали с высоким выходом и не сопровождались рацемизацией сформированного на органокаталитической стадии стереоцентра.



В 2007 г. Jørgensen и соавт.⁴²⁸ разработали первую органокаталитическую реакцию фосфонилирования α,β -ненасыщенных альдегидов под действием эфира фосфористой кислоты **338**. В присутствии каталитической системы (*S*)-**3** — $\text{BzOH} - \text{NaI}$ альдегиды превращаются в β -фосфоновальдегиды **339** с умеренными выходами и неплохой энантиоселективностью (схема 45). Присутствие в системе бензойной кислоты и NaI необходимо для $\text{S}_\text{N}2$ -деалкилирования фосфитной группы в интермедиате **340** и окисления P^{III} в P^{V} . Синтезированные соединения являются полупродуктами для получения аналогов содержащего фосфонатную группу препарата фосмидомидин и некоторых его производ-

Схема 45



ных (например, соединения FR9000098), обладающих противомаларийной активностью.^{429–433}

V. Заключение

На примере реакций 1,4-сопряженного присоединения нуклеофилов к электронодефицитным алкенам продемонстрированы широкие возможности, которые открывает применение асимметрического органического катализа в процессах энантиоселективного образования связей углерод–углерод и углерод–гетероатом в органических соединениях. Используя хиральные органокатализаторы, можно в одну стадию в простых экспериментальных условиях, не требующих введения и удаления вспомогательных хиральных групп, превращать доступные алкены в практически важные продукты, являющиеся предшественниками природных соединений и хиральных лекарственных препаратов. При этом органокатализаторы прекрасно дополняют металлокомплексные катализаторы, позволяя проводить реакции, в которых последние не всегда эффективны (в ряде случаев справедливо и обратное), и исключая при этом стадию очистки продуктов от следов тяжелых металлов, нежелательных в лекарственных препаратах.

Однако практическое применение органокатализаторов для синтеза труднодоступных природных соединений и производства лекарств по-прежнему требует решения ряда проблем. Наиболее эффективные из полученных к настоящему времени катализаторов имеют достаточно сложное строение и, следовательно, высокую стоимость; кроме того, их нужно вводить в реакции в значительном количестве (как правило, 10–20 мол. %). Очевидна необходимость поиска новых катализаторов и создания иммобилизованных форм известных катализаторов, которые можно регенерировать и использовать многократно. Практически отсутствуют данные о непрерывных процессах получения лекарственных препаратов в присутствии органокатализаторов.

Тем не менее интенсивность и разнообразие проводимых исследований не оставляют сомнений в том, что область применения асимметрического органокатализа в органическом синтезе в ближайшие годы значительно расширится. Велика вероятность того, что он станет использоваться применение и в промышленных процессах получения энантиомерно чистых лекарственных препаратов.

Обзор подготовлен при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (ГК № 02.740.11.0630) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 09-03-00384).

Литература

1. *Chirality in Drug Research*. (Eds E. Francotte, W. Lindner). Wiley-VCH, Weinheim, 2006
2. *Chirality in Drug Design and Synthesis*. (Ed. C. Brown). Academic Press, 1990
3. *Chirality in Drug Design and Development*. (Eds I. K. Reddy, R. Mehvar). Marcel Dekker, New York, 2004
4. J. McConathy, M. J. Owens. *Prim. Care Comp. J. Clin. Psychiatry*, **5**, 70 (2003)
5. H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat. *Drug Discov. Today*, **9**, 105 (2004)
6. A. J. Hutt, J. Valentová. *Acta Facult. Pharm. Univ. Comen.*, **50**, 7 (2003)
7. G. Subramanian. *Chiral Separation Techniques. A Practical Approach*. Wiley-VCH, Weinheim, 2006
8. R. Shimazawa, N. Nagai, S. Toyoshima, H. Okuda. *J. Health Sci.*, **54**, 23 (2008)
9. R. Noyori. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, New York, 1994
10. L. S. Hegedus, B. C. G. Söderberg. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Macmillan, New York, 2009
11. P. I. Dalko, L. Moisan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 5138 (2004)
12. S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List. *Chem. Rev.*, **107**, 5471 (2007)
13. A. Dondoni, A. Massi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4638 (2008)
14. L. J. Whalen, C.-H. Wong. *Aldrichim. Acta*, **39**, 63 (2006)
15. N. Mase, C. F. Barbas III. *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 4043 (2010)
16. С. Г. Злотин, А. С. Кучеренко, И. П. Белецкая. *Успехи химии*, **8**, 796 (2009) [*Russ. Chem. Rev.*, **78**, 737 (2009)]
17. R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann. *Eur. J. Org. Chem.*, 2575 (2007)
18. E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann. *Nat. Prod. Rep.*, **27**, 1138 (2010)
19. D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 299 (2007)
20. B. R. Buckley. *Annu. Rep., Sect. B*, **103**, 90 (2007)
21. H. Pellissier. *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007)
22. P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6138 (2008)
23. C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders. *Nature Chem.*, **2**, 167 (2010)
24. Y. Marcus, G. Hefter. *Chem. Rev.*, **106**, 4585 (2006)
25. M. S. Taylor, E. N. Jacobsen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 1520 (2006)
26. P. R. Schreiner. *Chem. Soc. Rev.*, **32**, 289 (2003)
27. A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko. *Chem. Rev.*, **107**, 5416 (2007)
28. T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 7496 (2006)
29. T. Kano, K. Maruoka. *Chem. Commun.*, 5465 (2008)
30. S.-S. Jew, H.-G. Park. *Chem. Commun.*, 7090 (2009)

31. Y.-G.Wang, T.Kumano, T.Kano, K.Maruoka. *Org. Lett.*, **11**, 2027 (2009)
32. T.Shibuguchi, H.Mihara, A.Kuramochi, T.Ohshima, M.Shibasaki. *Chem. – Asian J.*, **2**, 794 (2007)
33. K.Maruoka. *Chem. Rec.*, **10**, 254 (2010)
34. X.Yu, W.Wang. *Chem. – Asian J.*, **3**, 516 (2008)
35. T.Akiyama, J.Itoh, K.Fuchibe. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 999 (2006)
36. A.Ting, J.M.Goss, N.T.McDougal, S.E.Schaus. *Top. Curr. Chem.*, **291**, 145 (2009)
37. M.Terada. *Chem. Commun.*, 4097 (2008)
38. A.G.Doyle, E.N.Jacobsen. *Chem. Rev.*, **107**, 5713 (2007)
39. T.Marcelli, H.Hiemstra. *Synthesis*, 1229 (2010)
40. Y.Takemoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 593 (2010)
41. E.R.Jarvo, S.J.Miller. *Tetrahedron*, **58**, 2481 (2002)
42. L.-W.Xu, Y.Lu. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 2047 (2008)
43. H.Yang, R.G.Carter. *Synlett*, 2827 (2010)
44. D.Perdicchia, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.*, **72**, 3565 (2007)
45. D.J.Harriman, A.Lambropoulos, G.Deslongchamps. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 689 (2007)
46. S.J.Connon. *Synlett*, 354 (2009)
47. Z.Zhang, P.R.Schreiner. *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 1187 (2009)
48. A.Mielgo, C.Palomo. *Chem. – Asian J.*, **3**, 922 (2008)
49. T.Poisson. *Synlett*, 147 (2008)
50. D.Seebach, U.Grošelj, D.M.Badine, B.W.Schweizer, A.K.Beck. *Helv. Chim. Acta*, **91**, 1999 (2008)
51. D.Seebach, R.Gilmour, U.Grošelj, G.Deniau, C.Sparr, M.-O.Ebert, A.K.Beck, L.B.McCusker, D.Šišak, T.Uchimar. *Helv. Chim. Acta*, **93**, 603 (2010)
52. Y.Hayashi, H.Gotoh, T.Hayashi, M.Shoji. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 4212 (2005)
53. J.Franzén, M.Marigo, D.Fielenbach, T.C.Wabnitz, A.Kjærsgaard, K.A.Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 18296 (2005)
54. Y.Chi, S.H.Gellman. *Org. Lett.*, **7**, 4253 (2005)
55. C.Palomo, A.Landa, A.Mielgo, M.Oiarbide, A.Puente, S.Vera. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 8431 (2007)
56. N.Halland, R.G.Hazell, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.*, **67**, 8331 (2002)
57. S.Wei, D.Yalalov, S.Tsogoeva, S.Schmatz. *Catal. Today*, **121**, 151 (2007)
58. H.Miyabe, Y.Takemoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **81**, 785 (2008)
59. S.J.Connon. *Chem. Commun.*, 2499 (2008)
60. Y.Shohtome, K.Nagasawa. *Synlett*, 1 (2010)
61. L.A.Joyce, S.H.Shabbir, E.V.Anslyn. *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 3621 (2010)
62. A.Zamfir, S.Schenker, M.Freund, S.B.Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 5262 (2010)
63. A.Russo, A.Lattanzi. *Eur. J. Org. Chem.*, 6736 (2010)
64. B.Wang, F.Wu, Y.Wang, X.Liu, L.Deng. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 768 (2007)
65. C.S.Cucinotta, M.Kosa, P.Melchiorre, A.Cavalli, F.L.Gervasio. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 7913 (2009)
66. T.Furukawa, N.Shibata, S.Mizuta, S.Nakamura, T.Toru, M.Shiro. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 8051 (2008)
67. D.-Q.Xu, H.-D.Yue, S.-P.Luo, A.-B.Xia, S.Zhang, Z.-Y.Xu. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 2054 (2008)
68. A.Lu, P.Gao, Y.Wu, Y.Wang, Z.Zhou, C.Tang. *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 3141 (2009)
69. A.Hamza, G.Schubert, T.Soós, I.Pápai. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 13151 (2006)
70. L.Jiang, H.-T.Zheng, T.-Y.Liu, L.Yue, Y.-C.Chen. *Tetrahedron*, **63**, 5123 (2007)
71. K.Liu, H.-F.Cui, J.Nie, K.-Y.Dong, X.-J.Li, J.-A.Ma. *Org. Lett.*, **9**, 923 (2007)
72. C.G.Kokotos, G.Kokotos. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 1355 (2009)
73. D.Enders, S.Chow. *Eur. J. Org. Chem.*, 4578 (2006)
74. A.J.A.Cobb, D.M.Shaw, D.A.Longbottom, J.B.Gold, S.V.Ley. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 84 (2005)
75. Z.-H.Zhang, X.-Q.Dong, D.Chen, C.-J.Wang. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 8780 (2008)
76. Q.Zhu, Y.Lu. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 7753 (2010)
77. S.Saha, S.Seth, J.N.Moorthy. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 5281 (2010)
78. J.N.Moorthy, S.Saha. *Eur. J. Org. Chem.*, 6359 (2010)
79. Y.Okuyama, H.Nakano, Y.Watanabe, M.Makabe, M.Takeshita, K.Uwai, C.Kabuto, E.Kwon. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 193 (2009)
80. B.List. *Tetrahedron*, **58**, 5573 (2002)
81. W.Notz, F.Tanaka, C.F.Barbas III. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 580 (2004)
82. Patent US 3912743 (1974)
83. Patent US 4007196 (1975)
84. Patent US 4902801 (1986)
85. S.Brandau, A.Landa, J.Franzén, M.Marigo, K.A.Jørgensen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 4305 (2006)
86. A.Ma, S.Zhu, D.Ma. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3075 (2008)
87. O.V.Maltsev, A.S.Kucherenko, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 5134 (2009)
88. C.De Risi, G.Fanton, G.P.Pollini, C.Trappella, F.Valente, V.Zanirato. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 131 (2008)
89. P.S.Hynes, P.A.Stupple, D.J.Dixon. *Org. Lett.*, **10**, 1389 (2008)
90. G.Valero, J.Schimer, I.Cisarova, J.Vesely, A.Moyano, R.Rios. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1943 (2009)
91. M.-H.Kim, Y.Park, B.-S.Jeong, H.-G.Park, S.-S.Jew. *Org. Lett.*, **12**, 2826 (2010)
92. S.E.Park, E.H.Nam, H.B.Jang, J.S.Oh, S.Some, Y.S.Lee, C.E.Song. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 2211 (2010)
93. X.Linghu, J.J.Kennedy-Smith, F.D.Toste. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 7671 (2007)
94. X.Ma, D.R.Gang. *Nat. Prod. Rep.*, **21**, 752 (2004)
95. K.Katakawa, A.Nozone, N.Kogure, M.Kitajima, M.Hosokawa, H.Takayama. *J. Nat. Prod.*, **70**, 1024 (2007)
96. P.Bolze, G.Dickmeiss, K.A.Jørgensen. *Org. Lett.*, **10**, 3753 (2008)
97. T.Hanazawa, H.Inamori, T.Masuda, S.Okamoto, F.Sato. *Org. Lett.*, **3**, 2205 (2001)
98. T.Hanazawa, T.Wada, T.Masuda, S.Okamoto, F.Sato. *Org. Lett.*, **3**, 3975 (2001)
99. H.Gotoh, H.Ishikawa, Y.Hayashi. *Org. Lett.*, **9**, 5307 (2007)
100. Y.Wang, P.Li, X.Liang, T.Y.Zhang, J.Ye. *Chem. Commun.*, 1232 (2008)
101. L.Zu, H.Xie, H.Li, J.Wang, W.Wang. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 2660 (2007)
102. M.Bella, T.Gasper. *Synthesis*, 1583 (2009)
103. F.Wu, R.Hong, J.Khan, X.Liu, L.Deng. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 4301 (2006)
104. I.P.Singh, K.E.Milligan, W.H.Gerwick. *J. Nat. Prod.*, **62**, 1333 (1999)
105. N.A.Paras, D.W.C.MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4370 (2001)
106. S.-G.Kim, J.Kim, H.Jung. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2437 (2005)
107. A.E.Wright, S.A.Pomponi, O.J.McConnell, S.Kohmoto, P.J.McCarthy. *J. Nat. Prod.*, **50**, 976 (1987)
108. N.Fusetani, M.Sugano, S.Matsunaga, K.Hashimoto. *Experientia*, **43**, 1234 (1987)
109. J.F.Austin, S.-G.Kim, C.J.Sinz, W.-J.Xiao, D.W.C.MacMillan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 5482 (2004)
110. J.S.Carle, C.Christophersen. *J. Org. Chem.*, **46**, 3440 (1981)
111. J.S.Carle, C.Christophersen. *J. Org. Chem.*, **45**, 1586 (1980)
112. J.S.Carle, C.Christophersen. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4012 (1979)
113. L.Peters, G.M.König, H.Terlau, A.D.Wright. *J. Nat. Prod.*, **65**, 1633 (2002)
114. T.Sjöblom, L.Bohlin, C.Christophersen. *Acta Pharm. Suec.*, **20**, 415 (1983)
115. S.Hanessian, E.Stoffman, X.Mi, P.Renton. *Org. Lett.*, **13**, 840 (2011)
116. Patent US 7375219 (2006)
117. J.F.Austin, D.W.C.MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1172 (2002)
118. H.D.King, Z.Meng, D.Denhardt, R.Mattson, R.Kimura, D.Wu, Q.Gao, J.E.Macor. *Org. Lett.*, **7**, 3437 (2005)

119. M.G.Banwell, D.A.S.Beck, A.C.Willis. *ARKIVOC*, (iii), 163 (2006)
120. G.Costantino, A.Macchiarulo, A.Entrena Guadix, R.Pellicciari. *J. Med. Chem.*, **44**, 1827 (2001)
121. D.I.B.Kerr, J.Ong. *Drug Discov. Today*, **1**, 371 (1996)
122. P.Yogeeswari, J.V.Ragavendran, D.Sriram. *Recent Pat. CNS Drug Discov.*, **1**, 113 (2006)
123. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. (Eds J.G.Hardman, L.E.Limbird, A.G.Gilman). McGraw-Hill, New York, 2001
124. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. (Eds G.J.Siegel, R.W.Albers, S.Brady, D.Price). Academic Press; Elsevier, 2006
125. J.-m.Liu, X.Wang, Z.-m.Ge, Q.Sun, T.-m.Cheng, R.-t.Li. *Tetrahedron*, **67**, 636 (2011)
126. O.Bassas, J.Huuskonen, K.Rissanen, A.M.P.Koskinen. *Eur. J. Org. Chem.*, 1340 (2009)
127. A.Peschiulli, B.Procuranti, C.J.O'Connor, S.J.Connon. *Nat. Chem.*, **2**, 380 (2010)
128. G.M.Samms, E.N.Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4442 (2003)
129. T.Mita, K.Sasaki, M.Kanai, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 514 (2005)
130. *Handbook of Green Chemistry and Technology*. (Eds J.H.Clark, D.Macquarrie). Blackwell, Oxford, 2002
131. H.R.Olpe, H.Demiéville, V.Baltzer, W.L.Bencze, W.P.Koella, P.Wolf, H.L.Haas. *Eur. J. Pharmacol.*, **52**, 133 (1978)
132. N.G.Bowery, D.R.Hill, A.L.Hudson. *Neuropharmacology*, **24**, 207 (1985)
133. N.G.Bowery, A.L.Hudson, G.W.Price. *Neuroscience*, **20**, 365 (1987)
134. S.Shuto, N.Shibuya, S.Yamada, T.Ohkura, R.Kimura, A.Matsuda. *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1188 (1999)
135. D.F.Smith. *J. Neural Transm.*, **60**, 63 (1984)
136. O.V.Maltsev, A.S.Kucherenko, I.P.Beletskaya, V.A.Tartakovsky, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 2927 (2010)
137. P.García-García, A.Ladépêche, R.Halder, B.List. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4719 (2008)
138. Y.Hayashi, T.Itoh, M.Ohkubo, H.Ishikawa. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4722 (2008)
139. E.J.Corey, F.-Y.Zhang. *Org. Lett.*, **2**, 4257 (2000)
140. A.Baschieri, L.Bernardi, A.Ricci, S.Suresh, M.F.A.Adamo. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 9342 (2009)
141. O.V.Maltsev, A.S.Kucherenko, S.G.Zlotin. *Mendeleev Commun.*, **21**, 146 (2011)
142. O.V.Maltsev, A.O.Chizhov, S.G.Zlotin. *Chem. – Eur. J.*, **17**, 6109 (2011)
143. B.Ni, A.D.Headley. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 4426 (2010)
144. S.G.Zlotin, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **20**, 63 (2010)
145. С.Г.Злотин, Н.Н.Махова. *Успехи химии*, **79**, 603 (2010) [*Russ. Chem. Rev.*, **79**, 543 (2010)]
146. Y.Hayashi, T.Itoh, H.Ishikawa. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 3920 (2011)
147. T.Okino, Y.Hoashi, T.Furukawa, X.Xu, Y.Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 119 (2005)
148. J.E.Frampton, R.H.Foster. *CNS Drugs*, **20**, 685 (2006)
149. M.Dambrova, L.Zvejniece, E.Liepinsh, H.Cirule, O.Zharkova, G.Veinberg, I.Kalvinsh. *Eur. J. Pharmacol.*, **583**, 128 (2008)
150. C.A.Parker, J.C.Matthews, R.N.Gunn, L.Martarello, V.J.Cunningham, D.Dommett, S.T.Knibb, D.Bender, S.Jakobsen, J.Brown, A.D.Gee. *Synapse*, **55**, 270 (2005)
151. F.Xu, M.Zacuto, N.Yoshikawa, R.Desmond, S.Hoerrner, T.Itoh, M.Journet, G.R.Humphrey, C.Cowden, N.Strotman, P.Devine. *J. Org. Chem.*, **75**, 7829 (2010)
152. D.V.Paone, A.W.Shaw, D.N.Nguyen, C.S.Burgey, J.Z.Deng, S.A.Kane, K.S.Koblan, C.A.Salvatore, S.D.Mosser, V.K.Johnston, B.K.Wong, C.M.Miller-Stein, J.C.Hershey, S.L.Graham, J.P.Vacca, T.M.Williams. *J. Med. Chem.*, **50**, 5564 (2007)
153. T.W.Ho, M.D.Ferrari, D.W.Dodick, V.Galet, J.Kost, X.Fan, H.Leibensperger, S.Froman, C.Assaid, C.Lines, H.Koppen, P.K.Winner. *Lancet*, **372**, 2115 (2008)
154. P.Tfelt-Hansen. *CNS Drugs*, **25**, 269 (2011)
155. X.Feng, H.-L.Cui, S.Xu, L.Wu, Y.-C.Chen. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 10309 (2010)
156. M.F.Brackeen, J.A.Stafford, D.J.Cowan, P.J.Brown, P.L.Domanico, P.L.Feldman, D.Rose, A.B.Strickland, J.M.Veal, M.Verghese. *J. Med. Chem.*, **38**, 4848 (1995)
157. A.Yu.Sukhorukov, A.V.Lesiv, Y.A.Khomutova, S.L.Ioffe, V.A.Tartakovsky. *Synthesis*, 1999 (2009)
158. S.P.Brown, N.C.Goodwin, D.W.C.MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 1192 (2003)
159. J.H.Birkinshaw, H.Raistrick. *Biochem. J.*, **28**, 828 (1934)
160. T.Pekdemir, S.Tokunaga, Y.Ishigami, K.-J.Hong. *J. Surfact. Deterg.*, **3**, 43 (2000)
161. J.Robichaud, F.Tremblay. *Org. Lett.*, **8**, 597 (2006)
162. J.Ryan, E.C.Hardeman, A.Endo, R.D.Simoni. *J. Biol. Chem.*, **256**, 6762 (1981)
163. M.S.Brown, J.R.Faust, J.L.Goldstein, I.Kaneko, A.Endo. *J. Biol. Chem.*, **253**, 1121 (1978)
164. E.C.Hardeman, A.Endo, R.D.Simoni. *Arch. Biochem. Biophys.*, **232**, 549 (1984)
165. A.Endo. *J. Med. Chem.*, **28**, 401 (1985)
166. A.Endo, Y.Negishi, T.Iwashita, K.Mizukawa, M.Hirama. *J. Antibiot.*, **38**, 444 (1985)
167. P.Anderson, D.L.J.Clive, C.F.Evans. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1373 (1983)
168. P.Kumar, M.Pandey, P.Gupta, D.D.Dhavale. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 5838 (2010)
169. S.V.Pansare, S.V.Adsool, R.Dyapa. *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 771 (2010)
170. M.T.Zabriskie, M.D.Jackson. *Nat. Prod. Rep.*, **17**, 85 (2000)
171. T.R.Hoover, J.Imperial, P.W.Ludden, V.K.Shah. *Biochemistry*, **28**, 2768 (1989)
172. M.Reiter, S.Torrsell, S.Lee, D.W.C.MacMillan. *Chem. Sci.*, **1**, 37 (2010)
173. Y.F.Hallock, J.H.Cardellina II, M.R.Boyd. *Nat. Prod. Lett.*, **11**, 153 (1998)
174. M.Seitz, B.Dewald, N.Gerber, M.Baggiolini. *J. Clin. Invest.*, **87**, 463 (1991)
175. E.J.Miller, A.B.Cohen, S.Nagao, D.Griffith, R.J.Maunder, T.R.Martin, J.P.Weiner-Kronish, M.Sticherling, E.Christophers, M.A.Matthay. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **146**, 427 (1992)
176. D.J.Brat, A.C.Bellail, E.G.Van Meir. *Neuro Oncol.*, **7**, 122 (2005)
177. Y.M.Zhu, S.J.Webster, D.Flower, P.J.Woll. *Br. J. Cancer*, **91**, 1970 (2004)
178. A.Yuan, J.J.W.Chen, P.-L.Yao, P.-C.Yang. *Front. Biosci.*, **10**, 853 (2005)
179. M.Inoue, M.W.Carson, A.J.Frontier, S.J.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1878 (2001)
180. C.C.Hughes, D.Trauner. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1569 (2002)
181. C.C.Hughes, D.Trauner. *Tetrahedron*, **60**, 9675 (2004)
182. T.V.Ovaska, J.A.Sullivan, S.I.Ovaska, J.B.Winegrad, J.D.Fair. *Org. Lett.*, **11**, 2715 (2009)
183. M.Nielsen, C.B.Jacobsen, N.Holub, M.W.Paixão, K.A.Jørgensen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 2668 (2010)
184. J.L.García Ruano, V.Marcos, J.Alemán. *Chem. Commun.*, 4435 (2009)
185. S.Senda, K.Mori. *Agr. Biol. Chem.*, **47**, 795 (1983)
186. D.L.Boger, H.Keim, B.Oberhauser, E.P.Schreiner, C.A.Foster. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6197 (1999)
187. B.V.Burger, W.G.B.Petersen. *J. Chem. Ecol.*, **28**, 501 (2002)
188. T.Kitahara, S.-H.Kang. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B: Phys. Biol. Sci.*, **70**, 181 (1994)
189. J.Li, G.Gries, R.Gries, J.Bikic, K.N.Slessor. *J. Chem. Ecol.*, **19**, 2547 (1993)
190. T.Suzuki, J.Ozaki, R.Sugawara. *Agr. Biol. Chem.*, **47**, 869 (1983)
191. K.Mori, J.Wu. *Liebigs Ann. Chem.*, 439 (1991)

192. D.Raederstorff, A.Y.L.Shu, J.E.Thompson, C.Djerassi. *J. Org. Chem.*, **52**, 2337 (1987)
193. A.Landa, Á.Puente, J.I.Santos, S.Vera, M.Oiarbide, C.Palomo. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 11954 (2009)
194. C.Fuganti, S.Serra, A.Dulio. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 279 (1999)
195. M.Harmata, X.Hong, C.Barnes. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7261 (2003)
196. B.J.Rowe, C.D.Spilling. *J. Org. Chem.*, **68**, 9502 (2003)
197. A.Zhang, T.V.RajanBabu. *Org. Lett.*, **6**, 3159 (2004)
198. K.Tanaka, D.J.Aberhart, J.I.Amster, E.E.Jenkins, C.T.Hsu. *J. Biol. Chem.*, **255**, 7763 (1980)
199. A.-N.Alba, X.Companyó, A.Moyano, R.Rios. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 11095 (2009)
200. B.List. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5656 (2002)
201. A.Bøgevig, K.Juhl, N.Kumaragurubaran, W.Zhuang, K.A.Jørgensen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1790 (2002)
202. J.C.Shattuck, J.Meinwald. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8461 (1997)
203. A.ElMarrouni, S.R.Joolakanti, A.Colon, M.Heras, S.Arseniyadis, J.Cossy. *Org. Lett.*, **12**, 4074 (2010)
204. S.Knüppel, V.O.Rogachev, P.Metz. *Eur. J. Org. Chem.*, 6145 (2010)
205. M.Kobayashi, B.-W.Son, M.Kido, Y.Kyogoku, I.Kitagawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2160 (1983)
206. T.Kusumi, T.Hamada, M.Hara, M.O.Ishitsuka, H.Ginda, H.Kakisawa. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2019 (1992)
207. M.Endo, M.Nakagawa, Y.Hamamoto, Y.Nakanishi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 322 (1983)
208. R.Tamura, K.Watabe, N.Ono, Y.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **58**, 4471 (1993)
209. S.K.Kim, C.S.Pak. *J. Org. Chem.*, **56**, 6829 (1991)
210. M.J.Campbell, J.S.Johnson. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 10370 (2009)
211. C.A.Ospina, A.D.Rodriguez, E.Ortega-Barria, T.L.Capson. *J. Nat. Prod.*, **66**, 357 (2003)
212. B.F.Bowden, J.C.Coll, I.M.Vasilescu. *Aust. J. Chem.*, **42**, 1705 (1989)
213. Q.-X.Wu, Y.-P.Shi, Z.-J.Jia. *Nat. Prod. Rep.*, **23**, 699 (2006)
214. K.Chen, P.S.Baran. *Nature (London)*, **459**, 824 (2009)
215. K.Chen, Y.Ishihara, M.M.Galán, P.S.Baran. *Tetrahedron*, **66**, 4738 (2010)
216. K.C.Nicolaou, T.R.Wu, D.Sarlah, D.M.Shaw, E.Rowcliffe, D.R.Burton. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 11114 (2008)
217. N.Tanaka, M.Okasaka, Y.Ishimaru, Y.Takaishi, M.Sato, M.Okamoto, T.Oshikawa, S.U.Ahmed, L.M.Consentino, K.H.Lee. *Org. Lett.*, **7**, 2997 (2005)
218. A.Eschenmoser, H.Schinz. *Helv. Chim. Acta*, **33**, 171 (1950)
219. D.Arighi, O.Jeger. *Helv. Chim. Acta*, **37**, 881 (1954)
220. G.Uhde, G.Ohloff. *Helv. Chim. Acta*, **55**, 2621 (1972)
221. D.C.Breeden, R.M.Coates. *Tetrahedron*, **50**, 11123 (1994)
222. J.S.Yadav, B.Thirupathiah, P.Srihari. *Tetrahedron*, **66**, 2005 (2010)
223. J.-M.Liu, M.-Y.Ni, J.-F.Fan, Y.-Y.Tu, Z.-H.Wu, Y.-L.Wu, W.-S.Zhou. *Acta Chim. Sinica*, **37**, 129 (1979)
224. C.C.Shen, L.G.Zhuang. *Med. Res. Rev.*, **4**, 47 (1984)
225. D.L.Klayman. *Science*, **228**, 1049 (1985)
226. D.L.Klayman, A.J.Lin, N.Acton, J.P.Scovill, J.M.Hoch, W.K.Milhous, A.D.Theoharides, A.S.Dobek. *J. Nat. Prod.*, **47**, 715 (1984)
227. J.Wang, A.Ma, D.Ma. *Org. Lett.*, **10**, 5425 (2008)
228. T.Lindel, P.R.Jensen, W.Fenical, B.H.Long, A.M.Casazza, J.Carboni, C.R.Fairchild. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8744 (1997)
229. K.C.Nicolaou, T.Ohshima, S.Hosokawa, F.L.van Delft, D.Vourloumis, J.Y.Xu, J.Pfefferkorn, S.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8674 (1998)
230. X.-T.Chen, B.Zhou, S.K.Bhattacharya, C.E.Gutteridge, T.R.R.Pettus, S.J.Danishefsky. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 789 (1998)
231. D.Castoldi, L.Caggiano, L.Panigada, O.Sharon, A.M.Costa, C.Gennari. *Chem. – Eur. J.*, **12**, 51 (2006)
232. J.-H.Su, H.-C.Huang, C.-H.Chao, L.-Y.Yan, Y.-C.Wu, C.-C.Wu, J.-H.Sheu. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **78**, 877 (2005)
233. J.Becker, K.Bergander, R.Fröhlich, D.Hoppe. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 1654 (2008)
234. H.Kim, H.Lee, J.Kim, S.Kim, D.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 15851 (2006)
235. D.F.Taber, T.E.Christos, C.N.Hodge. *J. Org. Chem.*, **61**, 2081 (1996)
236. P.M.Zygmunt, B.Larsson, O.Sterner, E.Vinge, E.D.Högestätt. *Pharmacol. Toxicol.*, **73**, 3 (1993)
237. J.Triana, M.López, F.J.Pérez, J.González-Platas, J.Quintana, F.Estévez, F.León, J.Bermejo. *J. Nat. Prod.*, **68**, 523 (2005)
238. W.Zhao, Q.Ye, X.Tan, H.Jiang, X.Li, K.Chen, A.D.Kinghorn. *J. Nat. Prod.*, **64**, 1196 (2001)
239. C.-K.Sha, R.-T.Chiu, C.-F.Yang, N.-T.Yao, W.-H.Tseng, F.-L.Liao, S.-L.Wang. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4130 (1997)
240. A.Ata, J.Ackerman, P.Radhika. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6951 (2003)
241. T.Ibuka, Y.Mitsui, K.Hayashi, H.Minakata, Y.Inubushi. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4425 (1981)
242. W.Zopf. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **284**, 107 (1895)
243. P.Li, J.N.Payette, H.Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 9534 (2007)
244. K.Palanichamy, K.P.Kaliappan. *Chem. – Asian J.*, **5**, 668 (2010)
245. J.Wang, S.M.Soisson, K.Young, W.Shoop, S.Kodali, A.Galgoci, R.Painter, G.Parthasarathy, Y.S.Tang, R.Cummings, S.Ha, K.Dorso, M.Motyl, H.Jayasuriya, J.Ondeyka, K.Herath, C.Zhang, L.Hernandez, J.Allocco, Á.Basilio, J.R.Tormo, O.Genilloud, F.Vicente, F.Pelaez, L.Colwell, S.H.Lee, B.Michael, T.Felcetto, C.Gill, L.L.Silver, J.D.Hermes, K.Bartizal, J.Barrett, D.Schmatz, J.W.Becker, D.Cully, S.B.Singh. *Nature (London)*, **441**, 358 (2006)
246. D.T.Manallack, I.T.Crosby, Y.Khakham, B.Capuano. *Curr. Med. Chem.*, **15**, 705 (2008)
247. D.Häbich, F.von Nussbaum. *ChemMedChem*, **1**, 951 (2006)
248. T.Meinertz, W.Kasper, C.Kahl, E.Jähnchen. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 187 (1978)
249. N.Halland, T.Hansen, K.A.Jørgensen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 4955 (2003)
250. T.E.Kristensen, K.Vestli, F.K.Hansen, T.Hansen. *Eur. J. Org. Chem.*, 5185 (2009)
251. H.Kim, C.Yen, P.Preston, J.Chin. *Org. Lett.*, **8**, 5239 (2006)
252. J.-W.Xie, L.Yue, W.Chen, W.Du, J.Zhu, J.-G.Deng, Y.-C.Chen. *Org. Lett.*, **9**, 413 (2007)
253. Z.Dong, L.Wang, X.Chen, X.Liu, L.Lin, X.Feng. *Eur. J. Org. Chem.*, 5192 (2009)
254. G.Szántó, L.Hegedüs, L.Mattyasovszky, A.Simon, Á.Simon, I.Bitter, G.Tóth, L.Töke, I.Kádas. *Tetrahedron*, **65**, 8412 (2009)
255. A.Selman, C.de la Torre. *Experientia*, **34**, 1455 (1978)
256. T.Shibuguchi, H.Mihara, A.Kuramochi, S.Sakuraba, T.Ohshima, M.Shibasaki. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 4635 (2006)
257. A.J.Blackman, C.Li, D.C.R.Hockless, B.W.Skelton, A.H.White. *Tetrahedron*, **49**, 8645 (1993)
258. C.P.Li, A.J.Blackman. *Aust. J. Chem.*, **47**, 1355 (1994)
259. C.P.Li, A.J.Blackman. *Aust. J. Chem.*, **48**, 955 (1995)
260. A.D.Patil, A.J.Freyer, R.Reichwein, B.Carte, L.B.Killmer, L.Faucette, R.K.Johnson, D.J.Faulkner. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 363 (1997)
261. S.Dutta, H.Abe, S.Aoyagi, C.Kibayashi, K.S.Gates. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15004 (2005)
262. M.F.Raub, J.H.Cardellina II, M.I.Choudhary, C.Z.Ni, J.Clardy, M.C.Alley. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3178 (1991)
263. H.Mihara, T.Shibuguchi, A.Kuramochi, T.Ohshima, M.Shibasaki. *Heterocycles*, **72**, 421 (2007)
264. F.J.Ritter, I.E.M.Rotgans, E.Talman, P.E.J.Verwiel, F.Stein. *Experientia*, **29**, 530 (1973)
265. G.Zhang, T.Kumamoto, T.Heima, T.Ishikawa. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 3927 (2010)
266. G.K.Lloyd, M.Williams. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**, 461 (2000)

267. H. Yang, R.G. Carter. *J. Org. Chem.*, **75**, 4929 (2010)
268. M.G. Ortega, A.M. Agnese, J.L. Cabrera. *Phytomedicine*, **11**, 539 (2004)
269. N. Mase, M. Fukasawa, N. Kitagawa, F. Shibagaki, N. Noshiro, K. Takabe. *Synlett*, 2340 (2010)
270. R.K. Hill, A.G. Edwards. *Tetrahedron*, **21**, 1501 (1965)
271. E. Demole, M. Stoll. *Helv. Chim. Acta*, **45**, 692 (1962)
272. J.-J. Cheong, Y.D. Choi. *Trends Genet.*, **19**, 409 (2003)
273. F. Pesciaioli, X. Tian, G. Bencivenni, G. Bartoli, P. Melchiorre. *Synlett*, 1704 (2010)
274. Patent WO/2006/136606 (2006)
275. S. Hanessian, D.K. Maji, S. Govindan, R. Matera, M. Tintelnot-Blomley. *J. Org. Chem.*, **75**, 2861 (2010)
276. O.M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders. *Eur. J. Org. Chem.*, 1877 (2002)
277. W.M. Hadley. *A Review of the Literature on Enzymatic Reduction of Nitrocompounds*. Inhalation Toxicology Research Institute; Lovelace Biomedical and Environmental Research Institute, Albuquerque, NM, 1983
278. *Encyclopedia of Occupational Health and Safety: Guides, Indexes, Directory*. (Ed. J.M. Stellman). International Labour Organization, Geneva, 1998
279. В.Г. Граник. *Основы медицинской химии*. Высшая школа, Москва, 2001
280. G. Matolcsy, M. Nádas, V. Andriška. *Pesticide Chemistry*. Elsevier, Amsterdam, 1988
281. C. Lamberth. *Tetrahedron*, **66**, 7239 (2010)
282. A.T. Nielsen. *Nitrocarbons*. Wiley-VCH, New York, 1995
283. N. Ono. *The Nitro Group in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, New York, 2001
284. O. Andrey, A. Vidonne, A. Alexakis. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7901 (2003)
285. O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1147 (2004)
286. J. Füska, B. Proksa, D. Uhrin. *Folia Microbiol.*, **33**, 238 (1988)
287. Y. Moulé, F. Renaud, N. Darracq, C. Douce. *Carcinogenesis*, **3**, 211 (1982)
288. C. Douce, S. Moreau, F. Decloitre, Y. Moulé. *Carcinogenesis*, **3**, 587 (1982)
289. Y. Moulé, C. Douce, S. Moreau, N. Darracq. *Chem. Biol. Interact.*, **37**, 155 (1981)
290. R. San Gupta, R.R. Chandran, P.V. Divekar. *Indian J. Exp. Biol.*, **4**, 152 (1966)
291. W.T. Shier, H.K. Abbas, R.E. Baird, M. Ramezani, G.L. Sciumbato. *Toxin Rev.*, **26**, 343 (2007)
292. F. Renaud, S. Moreau, A. Lablanche-Combier. *Tetrahedron*, **40**, 1823 (1984)
293. B.-C. Hong, R.Y. Nimje, M.-F. Wu, A.A. Sadani. *Eur. J. Org. Chem.*, 1449 (2008)
294. S. Yui, M. Mikami, M. Kitahara, M. Yamazaki. *Immunopharmacology*, **40**, 151 (1998)
295. H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 1304 (2009)
296. C.U. Kim, W. Lew, M.A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M.S. Chen, D.B. Mendel, C.Y. Tai, W.G. Laver, R.C. Stevens. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 681 (1997)
297. S. Zhu, S. Yu, Y. Wang, D. Ma. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 4656 (2010)
298. J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang. *Chem. – Eur. J.*, **12**, 4321 (2006)
299. R. Aslanian, G. Lee, R.V. Iyer, N.-Y. Shih, J.J. Piwinski, R.W. Draper, A.T. McPhail. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 3867 (2000)
300. R.L. McLeod, R. Aslanian, M. del Prado, R. Duffy, R.W. Egan, W. Kreutner, R. McQuade, J.A. Hey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **287**, 43 (1998)
301. N.-Y. Shih, R. Aslanian, A.T. Lupo Jr., S. Orlando, J.J. Piwinski, M.J. Green, A.K. Ganguly, R. West, S. Tozzi, W. Kreutner, J.A. Hey. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 243 (1998)
302. I.J.P. de Esch, H. Timmerman, W.M.P.B. Menge, P.H.J. Nederkoorn. *Arch. Pharm.*, **333**, 254 (2000)
303. Patent US 0312327 (2009)
304. Patent WO 131669 (2009)
305. Patent WO 061879 (2009)
306. Patent WO 128891 (2008)
307. S.V. Pansare, R. Lingampally, R.L. Kirby. *Org. Lett.*, **12**, 556 (2010)
308. W.C. Wildman, C.L. Brown. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6439 (1968)
309. M. Ikeda, M. Hamada, T. Yamashita, K. Matsui, T. Sato, H. Ishibashi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1949 (1999)
310. Y. Hoashi, T. Yabuta, P. Yuan, H. Miyabe, Y. Takemoto. *Tetrahedron*, **62**, 365 (2006)
311. J.R. Traunor. *Br. J. Anaesth.*, **81**, 69 (1998)
312. Е.М. Клейнер, С.А. Плинер, В.С. Сойфер, В.В. Оноприенко, Т.А. Балашова, Б.В. Розынов, А.С. Хохлов. *Биоорг. химия*, **2**, 1142 (1976)
313. T. Weber, K. Welzel, S. Pelzer, A. Vente, W. Wohlleben. *J. Biotechnol.*, **106**, 221 (2003)
314. P. Elsner, H. Jiang, J.B. Nielsen, F. Pasi, K.A. Jørgensen. *Chem. Commun.*, 5827 (2008)
315. P. Jakubec, D.M. Cockfield, D.J. Dixon. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 16632 (2009)
316. J. Kobayashi, D. Watanabe, N. Kawasaki, M. Tsuda. *J. Org. Chem.*, **62**, 9236 (1997)
317. J. Kobayashi, M. Tsuda, M. Ishibashi. *Pure Appl. Chem.*, **71**, 1123 (1999)
318. T. Bui, S. Syed, C.F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 8758 (2009)
319. J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4016 (2008)
320. K.S. Jandu, V. Barrett, M. Brockwell, D. Cambridge, D.R. Farrant, C. Foster, H. Giles, R.C. Glen, A.P. Hill, H. Hobbs, A. Honey, G.R. Martin, J. Salmon, D. Smith, P. Woollard, D.L. Selwood. *J. Med. Chem.*, **44**, 681 (2001)
321. A. Finaru, A. Berthault, T. Besson, G. Guillaumet, S. Berteina-Raboin. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 787 (2002)
322. R. Cao, W. Peng, Z. Wang, A. Xu. *Curr. Med. Chem.*, **14**, 479 (2007)
323. W. Zhuang, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 2566 (2005)
324. E.M. Fleming, T. McCabe, S.J. Connon. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7037 (2006)
325. J. Alemán, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, K.A. Jørgensen. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 10958 (2008)
326. T.B. Poulsen, M. Bell, K.A. Jørgensen. *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 63 (2006)
327. D. Xue, Y.-C. Chen, Q.-W. Wang, L.-F. Cun, J. Zhu, J.-G. Deng. *Org. Lett.*, **7**, 5293 (2005)
328. R. Chowdhury, S.K. Ghosh. *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 2696 (2010)
329. S.J. Blarer, D. Seebach. *Chem. Ber.*, **116**, 2250 (1983)
330. R. Chowdhury, S.K. Ghosh. *Org. Lett.*, **11**, 3270 (2009)
331. R.E. Schwartz, J. Liesch, O. Hensens, L. Zitano, S. Honeycutt, G. Garrity, R.A. Fromtling, J. Onishi, R. Monaghan. *J. Antibiot.*, **41**, 1774 (1988)
332. R. Verma, S.K. Ghosh. *Chem. Commun.*, 1601 (1997)
333. Y. Wang, X. Liu, L. Deng. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3928 (2006)
334. T. Hashimoto, K. Maruoka. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 829 (2008)
335. X. Li, S. Luo, J.-P. Cheng. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 14290 (2010)
336. Y. Usami, J. Yamaguchi, A. Numata. *Heterocycles*, **63**, 1123 (2004)
337. L.E. Overman, Y. Shin. *Org. Lett.*, **9**, 339 (2007)
338. Q. Zhu, L. Cheng, Y. Lu. *Chem. Commun.*, 6315 (2008)
339. R.A. Wiley, D.A. Pearson, V. Schmidt, S.B. Wesche, J.J. Roxon. *J. Med. Chem.*, **26**, 1077 (1983)
340. A. Quintard, A. Alexakis. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 1856 (2010)
341. M. Roeder, O. Spiegelstein, V. Schurig, M. Bialer, B. Yagen. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 841 (1999)

342. B.-F.Li, R.M.Hughes, J.Le, K.McGee, D.J.Gallagher, R.S.Gross, D.Provencal, J.P.Reddy, P.Wang, L.Zegelman, Y.Zhao, S.E.Zook. *Org. Process. Res. Dev.*, **13**, 463 (2009)
343. D.Kaufmann, B.Yagen, A.Minert, B.Wlodarczyk, R.H.Finnell, V.Schurig, M.Devor, M.Bialer. *Neuropharmacology*, **58**, 1228 (2010)
344. Q.Zhu, Y.Lu. *Org. Lett.*, **11**, 1721 (2009)
345. G.L.Grunewald, D.J.Sall, J.A.Monnn. *J. Med. Chem.*, **31**, 824 (1988)
346. B.Vakulya, S.Varga, T.Sóos. *J. Org. Chem.*, **73**, 3475 (2008)
347. D.Enders, C.Wang, J.X.Liebich. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 11058 (2009)
348. D.O'Hagan. *Nat. Prod. Rep.*, **17**, 435 (2000)
349. S.Fustero, D.Jiménez, J.Moscardó, S.Catalán, C.del Pozo. *Org. Lett.*, **9**, 5283 (2007)
350. E.C.Carlson, L.K.Rathbone, H.Yang, N.D.Collett, R.G.Carter. *J. Org. Chem.*, **73**, 5155 (2008)
351. C.Tanret. *C. R. Seances Acad. Sci.*, **86**, 1270 (1878)
352. C.Tanret. *C. R. Seances Acad. Sci.*, **90**, 695 (1880)
353. G.Cardillo, L.Gentilucci, A.R.Qasem, F.Sgarzi, S.Spampinato. *J. Med. Chem.*, **45**, 2571 (2002)
354. G.H.Fülep, C.E.Hoesl, G.Höfner, K.T.Wanner. *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 809 (2006)
355. D.Terakado, M.Takano, T.Oriyama. *Chem. Lett.*, **34**, 962 (2005)
356. M.Limbach. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3843 (2006)
357. Y.Ying, H.Kim, J.Hong. *Org. Lett.*, **13**, 796 (2011)
358. P.Slosse, C.Hootelé. *Tetrahedron Lett.*, **19**, 397 (1978)
359. P.Slosse, C.Hootelé. *Tetrahedron*, **37**, 4287 (1981)
360. S.Fustero, J.Moscardó, D.Jiménez, M.D.Pérez-Carrión, M.Sánchez-Roselló, C.del Pozo. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 9868 (2008)
361. M.Bandini, A.Eichholzer, M.Tragni, A.Umani-Ronchi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 3238 (2008)
362. F.Cafieri, E.Fattorusso, O.Taglialatela-Scafati. *J. Nat. Prod.*, **61**, 122 (1998)
363. K.G.Poullennec, D.Romo. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6344 (2003)
364. Patent US 0135416 (2007)
365. R.K.Tiwari, A.K.Verma, A.K.Chhillar, D.Singh, J.Singh, V.Kasi Sankar, V.Yadav, G.L.Sharma, R.Chandra. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 2747 (2006)
366. G.-L.Zhao, S.Lin, A.Korotvička, L.Deiana, M.Kullberg, A.Córdova. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 2291 (2010)
367. Patent WO/2001/090106 (2001)
368. D.A.Price, S.Gayton, M.D.Selby, J.Ahman, S.Haycock-Lewandowski, B.L.Stammen, A.Warren. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5005 (2005)
369. H.Jiang, B.Gschwend, L.Albrecht, K.A.Jørgensen. *Org. Lett.*, **12**, 5052 (2010)
370. C.W.Jefford, J.B.Wang. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3119 (1993)
371. Z.-H.Ming, S.-Z.Xu, L.Zhou, M.-W.Ding, J.-Y.Yang, S.Yang, W.-J.Xiao. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 3938 (2009)
372. D.J.Sheehan, C.A.Hitchcock, C.M.Sibley. *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**, 40 (1999)
373. Q.Lin, D.Meloni, Y.Pan, M.Xia, J.Rodgers, S.Shepard, M.Li, L.Galya, B.Metcalf, T.-Y.Yue, P.Liu, J.Zhou. *Org. Lett.*, **11**, 1999 (2009)
374. J.G.Shi, X.Chen, R.F.McGee, R.R.Landman, T.Emm, Y.Lo, P.A.Scherle, N.Punwani, W.V.Williams, S.Yeleswaram. *J. Clin. Pharmacol.*, (in the press); DOI: 10.1177/0091270010389469 (2011)
375. S.Verstovsek, H.Kantarjian, R.A.Mesa, A.D.Pardanani, J.Cortes-Franco, D.A.Thomas, Z.Estrov, J.S.Fridman, E.C.Bradley, S.Erickson-Viitanen, K.Vaddi, R.Levy, A.Tefferi. *New Engl. J. Med.*, **363**, 1117 (2010)
376. A.D.Shilling, F.M.Nedza, T.Emm, S.Diamond, E.McKeever, N.Punwani, W.Williams, A.Arvanitis, L.G.Galya, M.Li, S.Shepard, J.Rodgers, T.-Y.Yue, S.Yeleswaram. *Drug Metab. Dispos.*, **38**, 2023 (2010)
377. A.Quintás-Cardama, K.Vaddi, P.Liu, T.Manshouri, J.Li, P.A.Scherle, E.Caulder, X.Wen, Y.Li, P.Waeltz, M.Rupar, T.Burn, Y.Lo, J.Kelley, M.Covington, S.Shepard, J.D.Rodgers, P.Haley, H.Kantarjian, J.S.Fridman, S.Verstovsek. *Blood*, **115**, 3109 (2010)
378. R.L.Levine, M.Wadleigh, J.Cools, B.L.P.Ebert, G.Wernig, B.J.P.Huntly, T.J.Boggon, I.Wlodarska, J.J.Clark, S.Moore, J.Adelsperger, S.Koo, J.C.Lee, S.Gabriel, T.Mercher, A.D'Andrea, S.Fröhling, K.Döhner, P.Marynen, P.Vandenbergh, R.A.Mesa, A.Tefferi, J.D.Griffin, M.J.Eck, W.R.Sellers, M.Meyerson, T.R.Golub, S.J.Lee, D.G.Gilliland. *Cancer Cell.*, **7**, 387 (2005)
379. T.C.T.M.van der Pouw Kraan, F.A.van Gaalen, P.V.Kasperkovitz, N.L.Verbeet, T.J.Smeets, M.C.Kraan, M.Fero, P.-P.Tak, T.W.J.Huizinga, E.Pieterman, F.C.Breedveld, A.A.Alizadeh, C.L.Verweij. *Arthrit. Rheum.*, **48**, 2132 (2003)
380. C.F.Nising, S.Bräse. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1218 (2008)
381. E.Sekino, T.Kumamoto, T.Tanaka, T.Ikeda, T.Ishikawa. *J. Org. Chem.*, **69**, 2760 (2004)
382. Y.Kashman, K.R.Gustafson, R.W.Fuller, J.H.Cardellina II, J.B.McMahon, M.J.Currens, R.W.Buckheit Jr., S.H.Hughes, G.M.Cragg, M.R.Boyd. *J. Med. Chem.*, **35**, 2735 (1992)
383. Y.Kashman, K.R.Gustafson, R.W.Fuller, J.H.Cardellina II, J.B.McMahon, M.J.Currens, R.W.Buckheit Jr., S.H.Hughes, G.M.Cragg, M.R.Boyd. *J. Med. Chem.*, **36**, 1110 (1993)
384. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. (Eds Ø.M.Andersen, K.R.Markham). CRC Press, Boca Raton, FL, 2006
385. *Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterization and Biological Properties*. (Ed. C.Tringali). CRC Press, London, 2000
386. *The Flavonoids. Advances in Research Since 1980*. (Ed. J.B.Harborne). Chapman and Hall, London; New York, 1988
387. J.B.Harborne, C.A.Williams. *Nat. Prod. Rep.*, **12**, 639 (1995)
388. H.Y.Chen, K.D.Dykstra, E.T.Birzin, K.Frisch, W.Chan, Y.T.Yang, R.T.Mosley, F.DiNinno, S.P.Rohrer, J.M.Schaeffer, M.L.Hammond. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1417 (2004)
389. Q. Tan, T.A.Blizzard, J.D.Morgan II, E.T.Birzin, W.Chan, Y.T.Yang, L.-Y.Pai, E.C.Hayes, C.A.DaSilva, S.Warrier, J.Yudkovitz, H.A.Wilkinson, N.Sharma, P.M.Fitzgerald, S.Li, L.Colwell, J.E.Fisher, S.Adamski, A.A.Reszka, D.Kimmel, F.DiNinno, S.P.Rohrer, L.P.Freedman, J.M.Schaeffer, M.L.Hammond. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1675 (2005)
390. M.M.Biddle, M.Lin, K.A.Scheidt. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 3830 (2007)
391. K.Picker, E.Ritchie, W.C.Taylor. *Aust. J. Chem.*, **29**, 2023 (1976)
392. R.M.de Figueiredo, R.Fröhlich, M.Christmann. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 2883 (2007)
393. P.Kovacic. *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, **28**, 141 (2008)
394. T.Agatsuma, T.Akama, S.Nara, S.Matsumiya, R.Nakai, H.Ogawa, S.Otaki, S.Ikeda, Y.Saitoh, Y.Kanda. *Org. Lett.*, **4**, 4387 (2002)
395. R.Nakai, H.Ogawa, A.Asai, K.Ando, T.Agatsuma, S.Matsumiya, S.Akinaga, Y.Yamashita, T.Mizukami. *J. Antibiot.*, **53**, 294 (2000)
396. T.H.Lambert, S.J.Danishesky. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 426 (2006)
397. Q.Gu, Z.-Q.Rong, C.Zheng, S.-L.You. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 4056 (2010)
398. J.Tian, Q.-S.Zhao, H.-J.Zhang, Z.-W.Lin, H.-D.Sun. *J. Nat. Prod.*, **60**, 766 (1997)
399. H.-H.Cheng, H.-K.Wang, J.Ito, K.F.Bastow, Y.Tachibana, Y.Nakanishi, Z.Xu, T.-Y.Luo, K.-H.Lee. *J. Nat. Prod.*, **64**, 915 (2001)
400. D.R.Li, A.Murugan, J.R.Falck. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 46 (2008)

401. I.Paterson, D.Y.-K.Chen, M.J.Coster, J.L.Aceña, J.Bach, K.R.Gibson, L.E.Keown, R.M.Oballa, T.Trieselmann, D.J.Wallace, A.P.Hodgson, R.D.Norcross. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 4055 (2001)
402. M.A.Calter, W.Liao. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13127 (2002)
403. K.C.Nicolaou, A.Ritzén, K.Namoto. *Chem. Commun.*, 1523 (2001)
404. *Comprehensive Natural Products Chemistry. Vol. 4. Amino Acids, Peptides, Porphyrins, and Alkaloids.* (Ed. J.W.Kelly). Pergamon Press, Oxford, 1999
405. R.Noyori, M.Katô. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 1460 (1974)
406. B.List, R.A.Lerner, C.F.Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000)
407. S.E.Denmark, R.A.Stavenger. *Acc. Chem. Res.*, **33**, 432 (2000)
408. S.Saito, H.Yamamoto. *Acc. Chem. Res.*, **37**, 570 (2004)
409. J.K.MacLeod, L.Schäffeler. *J. Nat. Prod.*, **58**, 1270 (1995)
410. H.Dollt, P.Hamann, S.Blechert. *Helv. Chim. Acta*, **82**, 1111 (1999)
411. S.Bertelsen, P.Dinér, R.L.Johansen, K.A.Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1536 (2007)
412. N.R.Andersen, S.G.Hansen, S.Bertelsen, K.A.Jørgensen. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 3193 (2009)
413. K.-h.Tan. *J. Chem. Ecol.*, **26**, 697 (2000)
414. H.K.Chenault, L.F.Chafin, S.Liehr. *J. Org. Chem.*, **63**, 4039 (1998)
415. P.Dinér, M.Nielsen, S.Bertelsen, B.Niess, K.A.Jørgensen. *Chem. Commun.*, 3646 (2007)
416. M.F.Rafferty, D.S.Wilson, J.A.Monn, P.Krass, R.T.Borchardt, G.L.Grunewald. *J. Med. Chem.*, **25**, 1198 (1982)
417. M.Marigo, T.C.Wabnitz, D.Fielenbach, K.A.Jørgensen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 794 (2005)
418. D.Enders, K.Lüttgen, A.A.Narine. *Synthesis*, 959 (2007)
419. P.Scafato, A.Colangelo, C.Rosini. *Chirality*, **21**, 176 (2009)
420. K.-H.Engel, R.Tressl. *J. Agric. Food Chem.*, **39**, 2249 (1991)
421. M.Winter, A.Furrer, B.Willhalm, W.Thommen. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1613 (1976)
422. W.Pickenhagen, H.Brönner-Schindler. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 947 (1984)
423. G.Singer, G.Heusinger, O.Froehlich, P.Schreier, A.Mosandl. *J. Agric. Food. Chem.*, **34**, 1029 (1986)
424. R.A.Fromtling. *Clin. Microbiol. Rev.*, **1**, 187 (1988)
425. P.Benfield, S.P.Clissold. *Drugs*, **35**, 143 (1988)
426. K.L.Kimmel, M.T.Robak, J.A.Ellman. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 8754 (2009)
427. M.T.Robak, M.Trincado, J.A.Ellman. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15110 (2007)
428. E.Maerten, S.Cabrera, A.Kjærsgaard, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.*, **72**, 8893 (2007)
429. M.A.Missinou, S.Borrmann, A.Schindler, S.Issifou, A.A.Adegnika, P.-B.Matsiegui, R.Binder, B.Lell, J.Wiesner, T.Baranek, H.Jomaa, P.G.Kremsner. *Lancet*, **360**, 1941 (2002)
430. B.Lell, R.Ruangwearayut, J.Wiesner, M.A.Missinou, A.Schindler, T.Baranek, M.Hintz, D.Hutchinson, H.Jomaa, P.G.Kremsner. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 735 (2003)
431. K.Schlüter, R.D.Walter, B.Bergmann, T.Kurz. *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 1385 (2006)
432. T.Haemers, J.Wiesner, S.Van Poecke, J.Goeman, D.Henschker, E.Beck, H.Jomaa, S.Van Calenbergh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1888 (2006)
433. V.Devreux, J.Wiesner, H.Jomaa, J.Rozenski, J.Van der Eycken, S.Van Calenbergh. *J. Org. Chem.*, **72**, 3783 (2007)

ORGANOCATALYTIC MICHAEL AND FRIEDEL – CRAFTS REACTIONS IN ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

O.V.Maltsev, I.P.Beletskaya, S.G.Zlotin

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328
D.I.Mendeleev University of Chemical Technology of Russia
9, Miusskaya pl., 125047 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)490–7523
Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University
1, Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)932–8846*

The results of application of organocatalytic Michael and Friedel–Crafts reactions in enantioselective synthesis of biologically active compounds: natural products, pharmaceutical agents and plant protection agents are generalized. The key mechanisms of stereinduction, types of organocatalysts and reagents used in these reactions are considered. The material is classified according to the type of bonds formed with participation of the asymmetric carbon atom, and the information for the most numerous C–C coupling reactions is systematized according to the natures of the electrophile and the nucleophile.

Bibliography — 433 references.

Received 4th July 2011