



ВОВК

Михайло Володимирович — член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук, професор, директор Інституту органічної хімії НАН України

АСИМЕТРИЧНИЙ ОРГАНОКАТАЛІЗ — НОВІТНЯ СТРАТЕГІЯ КОНСТРУЮВАННЯ ХІРАЛЬНИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ СУЧАСНОЇ ТЕХНІКИ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ

Нобелівська премія з хімії 2021 року

В короткій оглядовій статті відображено ключові аспекти формування та розвитку впродовж останніх 20 років асиметричного органокаталізу як нового потужного інструменту для конструювання хіральних органічних молекул. Відзначено роль творців стратегії асиметричного органокаталізу — Бенґяміна Ліста і Девіда Макміллана, яких у 2021 р. було удостоєно Нобелівської премії з хімії. Розкрито принципові переваги органокаталітичної методології порівняно з іншими методами асиметричного синтезу. Проаналізовано найтипівіші способи активації асиметричних органокаталізаторів та описано нові напрями їх використання. Особливу увагу приділено результатам досліджень вітчизняних науковців у галузі асиметричного органокаталізу.

Ключові слова: асиметричний органокаталіз, хіральні молекули, способи активації органокаталізаторів, досягнення українських дослідників.

Творці органокаталізу — лауреати Нобелівської премії з хімії за 2021 р. Співтовариство вітчизняних хіміків-органіків, насамперед дослідники в галузі асиметричного органічного синтезу, з великим задоволенням і піднесенням зустріли повідомлення про присудження у 2021 р. Нобелівської премії з хімії професору Бенґяміну Лісту (Benjamin List), директору Інституту дослідження вугілля Товариства Макса Планка (Німеччина) та професору Девіду Макміллану (David MacMillan) із Принстонського університету (США) за розроблення та розвиток нового точного інструменту для побудови хіральних органічних молекул — асиметричного органокаталізу.

Як зазначив професор Йохан Еквіст, голова Нобелівського комітету з хімії, запропонована лауреатами «концепція каталізу наскільки ж проста, як і геніальна, тож багато людей дивуються, чому ми не подумалися до неї раніше». Ефективність та синтетична універсальність асиметричного органокаталізу



Фото © David Ausserhofer / MPG

БЕНЬЯМІН ЛІСТ (Benjamin List) — німецький хімік-органік, директор Інституту дослідження вугілля Товариства імені Макса Планка (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung). Народився 11 січня 1968 р. у Франкфурті-на-Майні в родині з давніми традиціями у природничій сфері: його прапрадід Якоб Фольхард (1834—1910) був відомим хіміком, учнем Юстуса фон Лібіха, прадід Франц Фольхард (1872—1950) — знаним нефрологом, а його тітка Крістіана Нюсляйн-Фольгард у 1995 р. стала лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини за відкриття, пов'язане з генетичним контролем на ранніх стадіях ембріонального розвитку.

У 1993 р. Б. Ліст здобув ступінь бакалавра з хімії у Вільному університеті Берліна, у 1997 р. — ступінь PhD у Франкфуртському університеті імені Йоганна Вольфганга Гете (дисертація була присвячена синтезу вітаміну B₁₂). Потім переїхав у США, де працював спочатку як постдок у Дослідницькому інституті Скріпса (The Scripps Research Institute) в Ла-Хоя (штат Каліфорнія), а в 1999 р. став доцентом. У 2003 р. повернувся до Німеччини і очолив дослідницьку групу в Інституті дослідження вугілля Товариства імені Макса Планка, у 2005 р. став директором цього Інституту і завідувачем відділу гомогенного каталізу. З 2004 р. Б. Ліст є почесним професором органічної хімії в Кельнському університеті, з 2018 р. — головним дослідником Інституту дизайну та відкриття хімічних реакцій Університету Хоккайдо (Японія) за сумісництвом, крім того, він — головний редактор журналу *Synlett*. На початок 2021 р. його індекс Гірша за даними Scopus становив 86.

Беньямін Ліст — член Німецької національної академії наук Леопольдіна, неодноразово був відзначений як один з найцітованиших дослідників, лауреат багатьох наукових премій, зокрема премії Отто Баєра (2012), премії Горста Праєноуса (2013), премії Мукаями (2013), премії Коупа (2014), премії Лейбніца (2016).

мали значний вплив на сферу органічного синтезу з початку 2000-х років. У процесі свого розвитку асиметричні органокаталітичні методи вийшли за межі академічних кіл, їх почали використовувати для виробництва хіральних ліків, природних продуктів та енантіомерно збагачених біоактивних молекул. Оцінюючи значення розробленої асиметричної органокаталітичної стратегії, у пресрелізі Нобелівської премії відзначено, що «за допомогою цих реакцій дослідники тепер можуть більш ефективно конструювати будь-що — від нових фармацевтичних препаратів до молекул, які спроможні вловлювати світло в елементах сонячних батарей. Таким чином органокаталізатори приносять найбільшу користь людству».

Галузь асиметричного каталізу, яка займається створенням ефективних каталітичних методів для побудови хіральних молекул, тривалий час вирізнялася домінуючим використанням металоорганічних сполук та ферментів. Однак в останні два десятиліття завдяки опублікованому у 2000 р. піонерським працям цьогорічних нобелівських лауреатів концепція органокаталізу як третього виду асиметричного каталізу перетворилася на дискретну стратегію розв'язання сучасних завдань хімії. Зокрема, Б. Ліст звернув увагу на те, що у складі більшості ферментів є атоми металів, але деякі хімічні перетворення каталізуються без їх участі, а деякі «запускаються» однією або кількома амінокислотами у ферменті, і запропонував використати амінокислоту пролін як асиметричний органокаталізатор [1]. Д. Макміллан підійшов до цієї ідеї з дещо іншої позиції. Він зауважив, що розроблені на основі металів хіральні каталізатори рідко застосовують у виробничих масштабах через їх високу вартість та складність використання (необхідність відсутності вологи та кисню в реакційному середовищі). Д. Макміллан запропонував використовувати як каталізатори невеликі органічні молекули і ввів у науковий обіг термін «асиметричний органокаталіз» [2]. На сьогодні асиметричний органокаталіз визнано як незалежний синтетичний інструмент поряд з асиметричним металокаталізом та фермента-

тивним каталізом для синтезу енантімерно збагачених хіральних органічних сполук.

Упродовж останніх 20 років стратегію асиметричного органокаталізу було реалізовано на більш як 150 різнотипових органічних реакціях. Кожен із цьогорічних нобелівських лауреатів опублікував понад 200 оригінальних наукових праць з проблем асиметричного органокаталізу, показники цитування яких перевищують 33 000. В останнє десятиліття щороку з'являється приблизно 1500 публікацій, пов'язаних з органокаталізом. Зусилля Д. Макміллана з поєднання органокаталізу та фотоокиснювального каталізу [3] стали ще однією яскравою сторінкою в енантіоселективній функціоналізації складних молекул. Знаменно, що ІЮПАК (Міжнародний союз фундаментальної та прикладної хімії) у 2019 р. визначив енантіоселективний органокаталіз як одну з 10 нових технологій у хімії, які можуть зробити нашу планету більш стійкою [4].

Принципові переваги органокаталітичної стратегії. До кінця 1990-х років асиметричний каталіз ґрунтувався переважно на використанні металовмісних хіральних каталізаторів, які дозволяли проводити процеси окиснення, відновлення, вклинення σ -зв'язків, активацію π -зв'язків, а також реакції, що каталізуються кислотами Льюїса. Загалом вплив каталізаторів на основі металів не варто недооцінювати, хоча деякі металоорганічні системи є високоартісними, токсичними та чутливими до дії повітря і вологи.

Поява асиметричного органокаталізу відкрила нові шляхи і надала переваги [5], пов'язані з економією матеріальних ресурсів, часу та енергії, спрощенням експериментальних методик і скороченням обсягів хімічних відходів, що зумовлено впливом кількох суттєвих факторів. По-перше, органічні молекули генетично не чутливі до дії атмосферного кисню та вологи, внаслідок чого зникає потреба у використанні спеціальної експериментальної техніки, а також надсухих реагентів та розчинників. По-друге, широкий спектр таких органічних реагентів, як амінокислоти, гідроксикислоти та вуглеводи, є природно доступними з біоло-



Фото © Bryan R. Smith / AFP

ДЕВІД МАКМІЛЛАН (David MacMillan) – британсько-американський хімік-органік, заслужений професор хімії Принстонського університету. Народився 16 березня 1968 р. у шотландському містечку Беллсхілл неподалік від Глазго.

Після закінчення школи навчався в Університеті Глазго, здобувши там у 1991 р. ступінь бакалавра з хімії. Потім переїхав до США, де вступив у докторантуру до професора Ларрі Овермана в Каліфорнійському університеті в Ірвайні. Ступінь PhD здобув у 1996 р. у Гарвардському університеті. Незалежну дослідницьку кар'єру розпочав у 1998 р. в Каліфорнійському університеті в Берклі, а потім, у 2000 р., перейшов до Каліфорнійського технологічного інституту на кафедру органічної хімії, де займався пошуком нових підходів до енантіоселективного каталізу, став професором. У 2006 р. переїхав на східне узбережжя США, обійнявши посаду заслуженого професора в Принстонському університеті, де з 2010 по 2015 р. завідував кафедрою хімії. На початок 2021 р. його індекс Гірша за даними Scopus становив 100.

Д. Макміллан – член Лондонського королівського товариства (2012), Американської академії мистецтв та наук (2012), Національної академії наук США (2018). Був засновником і головним редактором (2009–2014) журналу *Chemical Sciences* Королівського хімічного товариства. Має багато наукових відзнак, серед яких медаль Корде-Моргана (2005), премія Гаррісона Хова (2014), Гарвардська премія Макса Тішлера (2016), премія Рьодзі Нойорі (2018), медаль Нагої (2019).

Крім того, Д. Макміллан є науковим консультантом у таких відомих компаніях, як Pfizer, Merck, Amgen, Biogen, Biopharma, Abbvie Research Laboratories, Johnson & Johnson Pharmaceuticals, UCB-Celtech, Constellation Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceutics Research Laboratories, а також членом наукових консультативних рад компанії Fitmenich (Швейцарія) та Kadmon Pharmaceuticals (США), постійним членом ради RSRC у дослідницьких лабораторіях Merck. Співзасновник біотехнологічної компанії Chirotics LLC, яка розробляє нові стратегії та методи скринінгу для ідентифікації молекул при створенні ліків.

гічних джерел у вигляді окремих енантіомерів. Саме тому прості органокаталізатори зазвичай дешеві у приготуванні, доступні в необхідних кількостях і підходять для проведення як лабораторних досліджень, так і реакцій у промисловому масштабі. По-третє, малі органічні молекули, як правило, не токсичні та екологічно безпечні, що значно підвищує безпеку застосування каталізу у хімічних і біологічних дослідницьких комплексах.

Що стосується промислового використання, то асиметричні органокаталітичні реакції є вкрай корисними для медичної хімії, технологічні потреби якої часто відрізняються від потреб класичного хімічного виробництва та розроблення процесів. Для медичної хімії ключовим є пошук швидких і таких, які мають широкий діапазон застосування, способів створення нових кандидатів у ліки для тестування, через що найважливішими критеріями для каталізаторів є їх універсальність, зручність та надійність. Саме органокаталізатори відповідають цим експлуатаційним вимогам, і їх було взято на озброєння в процесах пошуку терапевтичних засобів, збагачених певним енантіомером [6]. Розвиток асиметричного органокаталізу, який використовує як хіральні каталізатори такі невеликі органічні молекули, як похідні алкалоїдів, амінокислот та фосфорних кислот, значно розширив хімічний простір, який можна використати для отримання синтетичних блоків та ключових сполук. Саме тому ця стратегія особливо приваблива для конструювання біологічно активних молекул, які зазвичай не толерантні до забруднення металами.

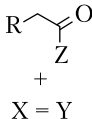
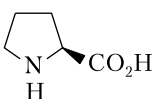
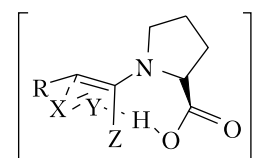
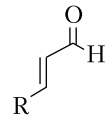
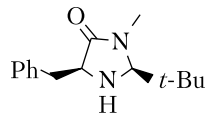
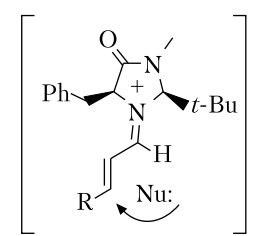

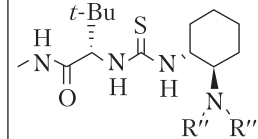
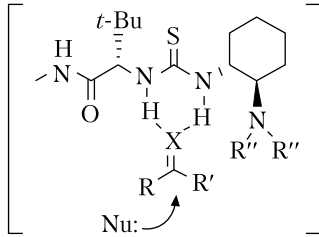
Режими активації та реакційна здатність асиметричних органокаталізаторів. Найважливішою передумовою успіху органокаталізу в перше десятиліття його відкриття була ідентифікація загальних режимів активації, індукції та реакційної здатності каталізатора. Загальний режим активації описує реакційний вид, який може брати участь у багатьох типах реакцій з незмінно високою енантіоселективністю. Такого роду реакційні види виникають у результаті взаємодії одного хірального каталізатора з основною функціональною групою

(карбонільною, алкенільною, імінною тощо) у високоорганізованому і передбачуваному процесі. Значущість типових режимів активації полягає в тому, що після їх встановлення вони можуть відносно просто бути використані в ролі платформи для розроблення нових енантіоселективних реакцій. Дійсно, більшість з понад 150 органокаталітичних реакцій ґрунтуються безпосередньо на 5 або 6 режимах активації. Не видається дивним незначне число варіантів активації в асиметричному органокаталізі (як і в каталізі загалом), оскільки при розробленні нової енантіоселективної реакції набагато простіше використати відомий спосіб активації, ніж винаходити його новий різновид разом з новим каталізатором. Як результат, кількість енантіоселективних каталітичних реакцій завжди буде значно більшою за число режимів активації, які лежать в їх основі. Найпоширенішими способами активації асиметричних реакцій на сьогодні є енамінокаталіз, імінієвий каталіз та каталіз з утворенням водневих зв'язків (див. табл.) [5].

Незважаючи на те, що перші повідомлення, присвячені каталізованій амінокислотою проліном енантіоселективній внутрішньомолекулярній альдольній реакції для синтезу кетона Віланда—Мішера, було опубліковано ще в 1971 р. [7, 8], режим активації, який лежав в її основі, не використовували впродовж наступних 30 років. І лише після появи у 2000 р. базової праці Б. Ліста зі співробітниками [1] з використання проліну для α -функціоналізації карбонільвмісних сполук *енамінокаталіз* набув значного поширення. З того часу велику кількість досліджень було спрямовано на виявлення нових типів енамінових каталізаторів. З точки зору механізму енаміновий каталіз можна описати як двофункціональний процес, оскільки аміновмісний каталізатор (пролін у табл.) взаємодіє з кетоним субстратом з утворенням енаміну як проміжного продукту, але одночасно він реагує з електрофільним партнером через водневий зв'язок або електростатичне притягання.

Імінієвий каталіз був першим органокаталітичним способом активації, представленим як

Загальні способи активації, які найчастіше використовують в органокаatalізі

Субстрат	Каталізатор	Форма активації	Приклади варіантів реакції
Енаміновий каталіз  $X = Y$ R = ациклічні або карбоциклічні системи X = C, N, O, S Y = органічний фрагмент Z = алкіл, H			Альдегід-альдегідне крос-альдольне сполучення Внутрішньомолекулярне α -алкілювання Реакція Манніха Реакція Міхаеля α -Амінування α -Окиснення α -Галогенування α -Сульфенілювання
Імінієвий каталіз  R = алкіл, арил			Реакція Фріделя—Крафтса Реакція Дільса—Альдера Реакція Мукаями—Міхаеля Спряжене амінування Спряжене окиснення Спряжене сульфенілювання Циклопропанування Епоксидування та азиридикування
Каталіз за рахунок водневих зв'язків  X = O, NR R, R', R'' = алкіл, арил			Реакція Штрекера Реакція Манніха Ціаносилілювання кетонів Реакція Бідженеллі Реакція Пікте—Шпенглера Відновне амінування

загальна стратегія асиметричного органічного синтезу. Він оснований на здатності хіральних амінів функціонувати в ролі енантіоселективних каталізаторів для кількох перетворень, у яких традиційно використовується каталіз кислотами Льюїса. Концепція механізму ґрунтувалася на гіпотезі про те, що оборотне утворення імінієвих іонів з α,β -ненасичених альдегідів і хіральних амінів може імітувати рівноважні динамічні і π -орбітальні електронні процеси, характерні для каталізу кислотами Льюїса. Завдяки індивідуально розробленій серії імідазолідинонових каталізаторів імінієвий каталіз сьогодні використовується в понад 50 високоенантіоселективних протоколах, більшість з яких було розроблено дослідницькою групою Д. Макміллана [9].

Каталіз за участю водневих зв'язків розпочався з того, що на початку 1980-х років було виявлено декілька асиметричних каталітичних процесів, які дозволили зробити припущення, що активація субстрату і організація перехідного стану можуть відбуватися через визначені процеси внаслідок утворення водневих зв'язків [10, 11]. Однак їх розглядали як виняток із загальноприйнятого положення про те, що водневий зв'язок є недостатньо активуючим або направленим для використання його в асиметричному каталізі. Дещо пізніше [12] ці міркування було спростовано повідомленнями про асиметричний варіант реакції Штрекера, в якому використовували схильні до утворення водневих зв'язків каталізатори, що активували іміновмісні електрофіли. Було показано, що

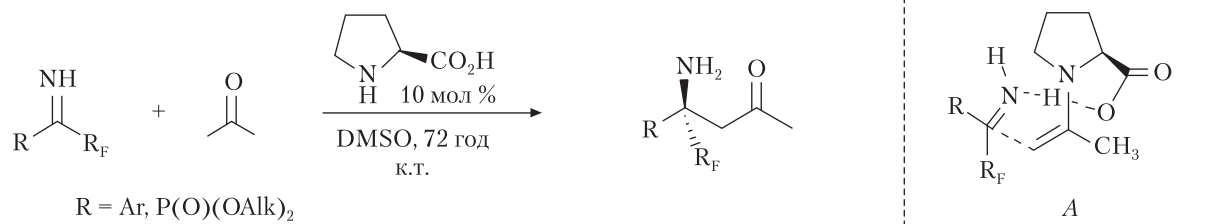


Рис. 1. Енантіоселективна органокалітична реакція Манніха фторалкілкетімінів

такі тіосечовинні каталізатори можна застосувати для інших реакцій, і це стало початком загального використання енантіоселективного каталізу за допомогою утворення водневих зв'язків.

Загалом функціональна роль каталізатора полягає як в активації електрофільного або нуклеофільного субстрату, так і в утворенні асиметричного середовища, відповідального за надання хіральності цільовим продуктам. За характером взаємодії із субстратом органокалізатори класифікують на ковалентні і нековалентні. У першому випадку має місце утворення ковалентного зв'язку між каталізатором та субстратом, а у другому — активація субстрату відбувається завдяки формуванню водневих або іонних зв'язків. Типовими представниками ковалентних органокалізаторів є аміносполуки та карбени, а нековалентних — тіосечовини, органофосфорні кислоти та цинхонові алкалоїди.

Нові напрями асиметричного органокалізу. Останніми роками спостерігається тісне поєднання асиметричного органокалізу з фотокаталізом. Незважаючи на потенційно екологічні властивості фотокаталізу, часто виникає проблема, пов'язана з досягненням повного стереохімічного контролю у фотохімічній реакції, яка зумовлена високою реакційною здатністю радикалів. Цю проблему було позитивно вирішено завдяки поєднанню Д. Макмілланом енаміноопосередкованого ковалентного каталізу і фотоокиснювального каталізу [3]. У 2016 р. П. Мельхіорре застосував активацію імінію у фотокаталізі для отримання β,β-дизаміщених циклічних енонів з високою енантіочистотою в асиметричній побудові

четвертинних вуглецевих стереоцентрів [13]. Подвійну каталітичну систему з нековалентним органокалізізом вдалося успішно реалізувати групі Р. Ноулза [14], яка стала піонером у використанні хіральної похідної фосфорної кислоти в асиметричному фотокаталізі. Застосування цього каталітичного режиму дозволило здійснити міжмолекулярне декарбоксилувальне крос-сполучення N-ацетил-L-феніланіну з 3- та 4-метилхіноліном.

Наукова група Б. Ліста [15] запропонувала органокалітичний каталіз, який ґрунтується на фотохімічному закріпленні органокалізаторів на текстильному нейлоні через радикальний процес. Такі органокалізатори продемонстрували прекрасну сумісність з поліамідним волокном, що дозволило отримати їх гетерогенні представники, які містили основи Льюїса, кислоти Бренстеда та хіральні похідні цинхонового алкалоїда. Цей підхід дав змогу вирішити проблему рециклізації в класичному органокалізі: майже ідеальна енантіоселективність зберігалася після 250 асиметричних каталітичних циклів. Така вражаюча стійкість каталізаторів на основі органокалістилю є вагомим підставою для їх успішного застосування у промисловому виробництві.

Асиметричне органокалітичне нуклеофільне приєднання, як правило, здійснюється шляхом каталізу водневими зв'язками, однак через незначну кислотність таких хіральних донорів, як тіосечовини, сквараміди та іони гуанідинію, має місце несумісність деяких типів субстратів, що було виправлено введенням кислоти Льюїса як співкаталізатора. Так, Б. Ліст і співавтори розробили надзвичайно активний каталізатор на базі кислоти Льюїса,

отриманий силілюванням *in situ* із хіральних С-Н-кислот, для ініціювання асиметричної реакції Дільса—Альдера [16].

Інтенсивні дослідження значно розширили межі органокаталізу для отримання атропоізомерів. Наукова група Б. Тана [17] досягла значних успіхів у побудові аксіально-хіральних структур, зокрема привілейованих NOBIN і BINAM, за допомогою органокаталізу, а С. Міллер зі співавторами [18] розробили короткі пептиди як прототиби біоміметичних каталізаторів, у тому числі й для каталізу за допомогою водневих зв'язків. Використання органокаталізаторів і лігандів з аксіально-хіральним елементом дозволило вирішити проблеми асиметричного синтезу багатокомпонентних реакцій Уті та Пассеріні, які відомі високою атомекономністю, що дуже важливо в орієнтованому на різноманіття синтезі складних молекул.

Досягнення українських вчених у галузі асиметричного органокаталізу. У розвиток асиметричного органокаталізу гідний внесок зробили і вітчизняні науковці. В Інституті органічної хімії НАН України д.х.н. В.А. Сукач і д.х.н. М.В. Вовк зі співробітниками на основі каталізованої L-проліном реакції Манніха арил-трифторометилкетімінів з ацетоном створили ефективний енантіоселективний метод синтезу нових хіральних реагентів — фторовмісних похідних β-амінокетонів [19]. Синтетичний потенціал асиметричної органокаталітичної реакції Манніха розкрили д.х.н. Ю.В. Рассукана і д.х.н. П.П. Онисько зі співробітниками на прикладах похідних імінофосфонових кислот, що стало підґрунтям для побудови оптично активних α-імінотрифтороетилфосфонатів [20, 21]. Такі процеси реалізуються з високою хемо- та енантіоселективністю і приводять до цільових продуктів з енантіомерною чистотою 78–92 %. Стереохімічний результат реакції відповідає перехідному стану А (рис. 1), сформованому з енергетично більш вигідної *анти*-конфігурації проміжного енаміну.

Не менш важливими видаються результати з каталізованої хіральними вторинними амінами рівноважної реакції 4-трифторометил-

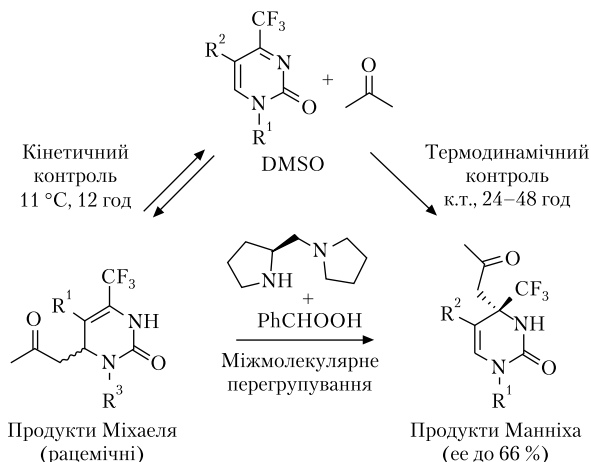


Рис. 2. Асиметрична органокаталітична реакція Манніха 4-трифторометилпіримідин-2(1H)онів

піримідин-2-онів з ацетоном, у якій продукти Міхаєля утворюються в умовах кінетичного контролю і схильні до перегрупування за міжмолекулярним механізмом в ізомерні термодинамічно стабільні продукти Манніха (рис. 2). Останні було отримано в енантіозбагаченій формі при застосуванні хіального органокаталізатора (S)-(+)-1-(2-піролідилметил)піролідину (ПМП) в присутності кислот Бренстеда [22].

Крім описаних у літературі органокаталізаторів для проведення нових асиметричних хімічних реакцій, в Інституті розробляють нові типи хіральних органокаталізаторів. Для їх дизайну академік НАН України В.І. Кальченко зі співробітниками застосували принципи і методи фосфорорганічної та супрамолекулярної хімії, а в ролі молекулярних платформ використали легкодоступні макроциклічні сполуки — каліксарени. Завдяки своїй оригінальній чашоподібній архітектурі каліксарени можуть з високою селективністю, що наближається до селективності природних ензимів, розпізнавати і зв'язувати в супрамолекулярні комплекси органічні молекули різної природи. Каліксарени мають також практично необмежені можливості хімічної модифікації верхнього та нижнього вінця макроциклу різноманітними функціональними групами, в тому числі ка-

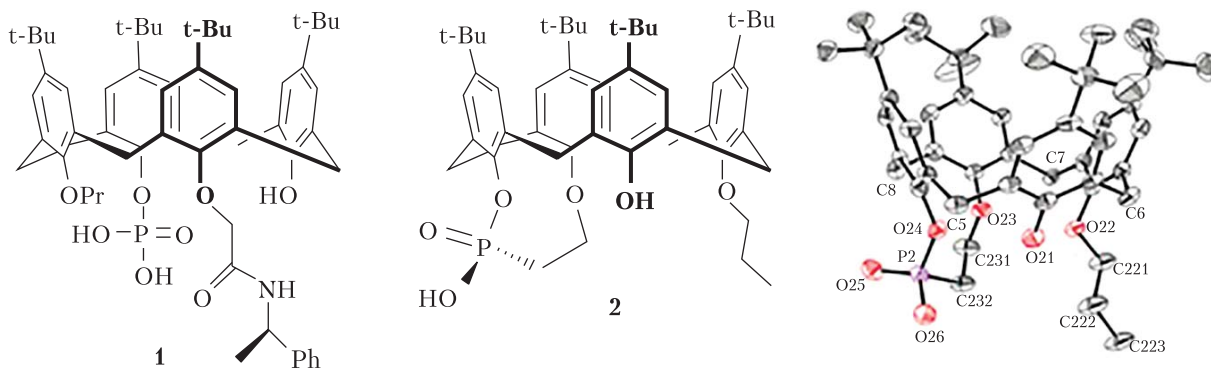


Рис. 3. Енантіомерно чисті внутрішньохірально каліксаренфосфорна кислота **1** і каліксаренфосфонова кислота **2**, а також молекулярна структура кислоти **2**

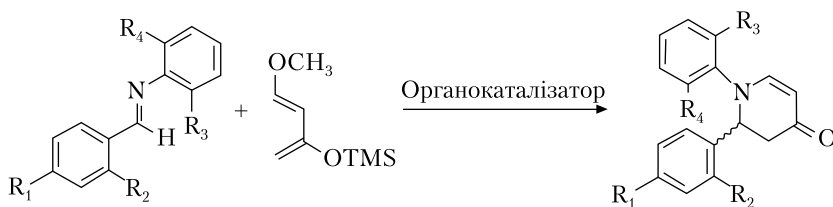


Рис. 4. Органокаталіз асиметричної реакції аза-Дільса—Альдера каліксаренами

Рис. 5. Асиметричне органокаталітичне α -бензилювання альдегідів

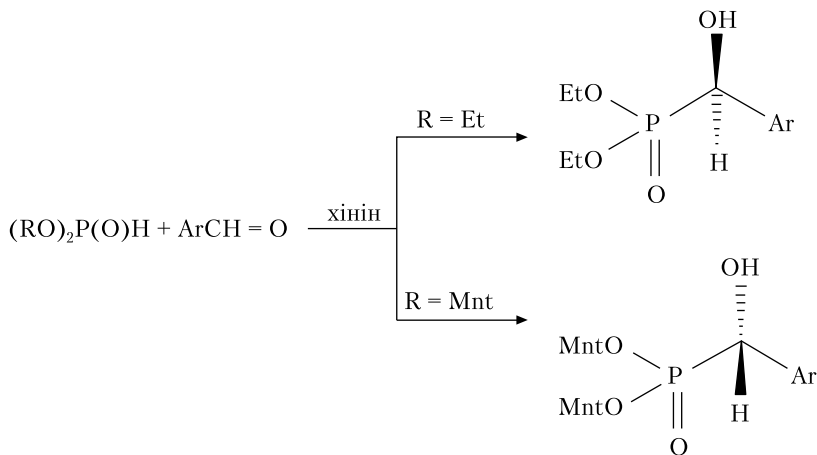
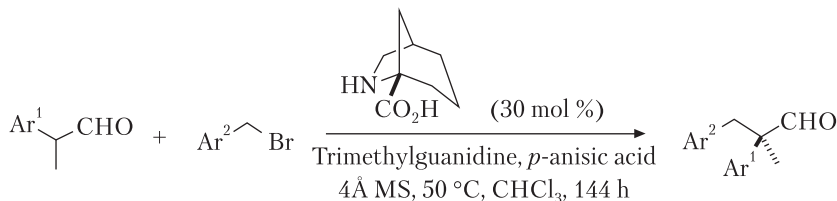


Рис. 6. Органокаталітична діастереоселективна фосфоальдольна реакція

талітично активними. При функціоналізації молекулярної платформи каталітично активними хіральними замісниками або при її асиметричному заміщенні каталітично активними ахіральними замісниками каліксарени стають оптично активними і набувають здатності до супрамолекулярного асиметричного органокаталізу [23].

Використовуючи такі підходи, колектив науковців під керівництвом В.І. Кальченка у співпраці з кафедрою органічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка та лабораторією координаційних сполук Університету імені Поля Сабатьє міста Тулуза синтезували та дослідили енантімерно чисті асиметрично заміщені (внутрішньохіральні) каліксарени **1**, **2**, модифіковані по нижньому вінцю макроциклу каталітично активними угрупованнями фосфорної та фосфонові кислоти (рис. 3) [24, 25].

Отримані внутрішньохіральні каліксаренфосфорна та каліксаренфосфонова кислоти **1**, **2** каталізують асиметричні реакції аза-Дільса—Альдера та асиметричного розкриття нуклеофілами симетричних епоксидів, які ведуть до практично корисних хіральних сполук (рис. 4).

На особливу увагу заслуговує дослідження, виконане професором КНУ імені Тараса Шев-

ченка І.В. Комаровим зі співробітниками у співпраці із цьогорічним нобелівським лауреатом Б. Лістом і присвячене органокаталітичному асиметричному α -бензилюванню альдегідів бензилбромідами [26]. Авторам вдалося досягти найвищої ентіоселективності процесу при використанні як органокаталізаторів стерично утруднених каркасних аналогів проліну, отриманих науковою групою І.В. Комарова (рис. 5).

Значний внесок у створення хіральних фосфорорганічних реагентів та їх органокаталітичних перетворень зроблено в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України членом-кореспондентом НАН України О.І. Колодяжним [27]. В дослідженні гідрофосфонілювання альдегідів у присутності хініну як органокаталізатора було встановлено, що енантіоселективність таких реакцій суттєво підвищується при введенні в них хіального диметилфосфіту внаслідок подвійної асиметричної індукції (рис. 6) [28, 29].

Отже, отримані українськими науковцями результати в галузі асиметричного органокаталізу органічно вписуються в контекст світових досліджень і є надійним підґрунтям подальшого потужного розвитку цього важливого інструменту розв'язання актуальних проблем сучасного тонкого органічного синтезу, медичної та фармацевтичної хімії.

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

- List B., Lerner R.A., Barbas C.F. III. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J. Amer. Chem. Soc.* 2000. **122**(10): 2395–2396. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja994280y>
- Ahrendt K.A., Borths C.J., MacMillan D.W.C. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction. *J. Amer. Chem. Soc.* 2000. **122**(17): 4243–4244. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja000092s>
- Nicewicz D.A., MacMillan D.W.C. Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct symmetric alkylation of aldehydes. *Science*. 2008. **322**(5898): 77–80. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1161976>
- Gomollón-Bel F. Ten chemical innovations that will change our world: IUPAC identifies emerging technologies in Chemistry with potential to make our planet more sustainable. *Chem. Int.* 2019. **41**(2): 12–17. DOI: <https://doi.org/10.1515/ci-2019-0203>
- MacMillan D.W.C. The advent and development of organocatalysis. *Nature*. 2008. **455**: 304–308. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07367>
- King H.D., Meng Z., Denhart D., Mattson R., Kimura R., Wu D., Gao Q., Macor J.E. Enantioselective synthesis of a highly potent selective serotonin reuptake inhibitor. An application of imidazolidinone catalysis to the alkylation of indoles with an α,β -disubstituted α,β -unsaturated aldehyde. *Org. Lett.* 2005. **7**(16): 3437–3440. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17438>

7. Hajos Z.G., Parrish D.R. Asymmetric synthesis of optically active polycyclic organic compounds. German patent DE 2102623 (1971).
8. Eder U., Sauer G.R., Wiechert R. Optically active 1,5-indanone and 1,6-naphthalenedione derivatives. German patent DE 2014757 (1971).
9. Lelais G., MacMillan D.W.C. Modern strategies in organic catalysis: the advent and development of iminium activation. *Aldrichim. Acta*. 2006. **39** (3): 79–87.
10. Oku J.I., Inoue S. Asymmetric cyanohydrin synthesis catalyzed by a synthetic cyclic dipeptide. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981. (5): 229–230. DOI: <https://doi.org/10.1039/C39810000229>
11. Hiemstra H., Wynberg H. Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral β -hydroxy amines. A mechanistic study on homogeneous catalytic asymmetric synthesis. *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. **103**(2): 417–430. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00392a029>
12. Sigman M., Jacobsen E.N. Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988. **120**(19): 4901.
13. Murphy J.J., Bastida D., Paria S., Fagnoni M., Melchiorre P. Asymmetric catalytic formation of quaternary carbons by iminium ion trapping of radicals. *Nature*. 2016. **532**: 218–222. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17438>
14. Rono L.J., Yayla H.G., Wang D.Y., Armstrong M.F., Knowles R.R. Enantioselective photoredox catalysis enabled by proton-coupled electron transfer: development of an asymmetric aza-pinacol cyclization. *J. Amer. Chem. Soc.* 2013. **135**(47): 17735–17738. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja4100595>
15. Lee J.-W., Mayer-Gall T., Opwis K., Song C.E., Gutmann J.S., List B. Organotextile catalysis. *Science*. 2013. **341**(6151): 1225–1229. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1242196>
16. Gatzemeier T., Van Gemmeren M., Xie Y., Hofler D., Leutzsch M., List B. Asymmetric Lewis acid organocatalysis of the Diels-Alder reaction by a silylated C–H acid. *Science*. 2016. **351**(6276): 949–952. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aae0010>
17. Wang Y.-B., Tan B. Construction of axially chiral compounds via asymmetric organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* 2018. **51**(2): 534. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00602>
18. Metrano A.J., Miller S.J. Peptide-based catalysts reach the outer sphere through remote desymmetrization and atroposelectivity. *Acc. Chem. Res.* 2019. **52**(1): 199–215. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00473>
19. Sukach V.A., Golovach N.M., Pirozhenko V.V., Rusanov E.B., Vovk M.V. Convenient enantioselective synthesis of β -trifluoromethyl- β -aminoketones by organocatalytic asymmetric Mannich reaction of aryl trifluoromethyl ketimines with acetone. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2008. **19**(6): 761–764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.02.023>
20. Rassukana Yu.V., Yelenich I.P., Vlasenko Yu.G., Onys'ko P.P. Asymmetric synthesis of phosphonotrifluoroalanine derivatives via proline-catalyzed direct enantioselective C–C bond formation reactions of N–H trifluoroacetimidoyl phosphate. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2014. **25**(16–17): 1234–1238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.07.007>
21. Rassukana Yu.V., Stanko O.V., Onys'ko P.P. Enantiomeric O,O-dimethyl α -iminotrifluoroethylphosphonates: novel chiral building blocks in asymmetric of α -trifluoromethylated α -aminophosphonic acid derivatives. *J. Fluor. Chem.* 2019. **219**: 123–128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.01.007>
22. Sukach V.A., Tkachuk V.M., Shoba V.M., Pirozhenko V.V., Rusanov E.B., Chekotilo A.A., Roschenthaler G.-V., Vovk M.V. Control regio- and enantioselectivity in the asymmetric organocatalytic addition of acetone to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-(1H)-ones. *Eur. J. Org. Chem.* 2014. (7): 1452–1460. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301542>
23. Boiko V.I., Kalchenko V.I., Esipenko A.A. *Chiral calixarenes*. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing, 2014. [Бойко В.И., Кальченко В.И., Есипенко А.А. *Хиральные каликсарены*. Saarbrücken: Lap Lambert Acad. Publ., 2014].
24. Karpus A., Yesypenko O., Boiko V., Daran J.-C., Voitenko Z., Kalchenko V., Manoury E. Synthesis of a new enantiomerically pure inherently chiral calix[4]arene phosphonic acid and its first evaluation as organocatalyst. *J. Org. Chem.* 2018. **83**(3): 1146–1153. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02312>
25. Karpus A., Yesypenko O., Cherenok S., Boiko V., Kalchenko O., Voitenko Z., Tribat O., Poli R., Daran J.-C., Manoury E., Kalchenko V. Chiral phosphorus-containing calixarenes. *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the related Elements*. 2019. **194**(4–6): 471–475. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1539994>
26. List B., Čorić I., Grygorenk O.O., Kaib P.S., Komarov I., Lee A., Leutzsch M., Pan S.C., Tymtsunik A.V., van Gemmeren M. The Catalytic Asymmetric α -Benzoylation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. **53**(1): 282–285. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201306037>
27. Kolodiaznyi O.I., Kolodiazna A.O. *Asymmetric synthesis of organophosphorus compounds*. Kyiv: Naukova dumka, 2017.

- [Колодяжний О.И., Колодяжная А.О. *Стереоселективный синтез фосфорорганических соединений*. Киев: Наукова думка, 2017.]
28. Kolodyazhnaya A.O., Kukhar V.P., Kolodyazhnyi O.I. Organic catalysis of phospha-aldol condensation. *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. **78**(11): 2043–2051. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070363208110091>
29. Kolodyazhnaya A.O., Kukhar V.P., Kolodyazhnyi O.I. Modified alkaloid as organocatalysts for the asymmetric synthesis of organophosphorus compounds. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. 2008. **183**(1–2): 728–729. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500701807673>

Mykhailo V. Vovk

Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1753-3535>

ASYMMETRIC ORGANOCATALYSIS – A NEW STRATEGY FOR THE CONSTRUCTION OF CHIRAL MOLECULES FOR MODERN ENGINEERING, TECHNOLOGY, AND MEDICINE

A brief review article shows key aspects of the formation and development of asymmetric organocatalysis over the past two decades as a powerful new tool for the design of chiral organic molecules. The role of the creators of asymmetric organocatalysis strategy Benjamin List and David MacMillan, who were awarded the Nobel Prize in Chemistry in 2021, is emphasized. The fundamental advantages of the organocatalytic methodology in comparison with other methods of asymmetric synthesis have been revealed. The most typical methods of asymmetric organocatalysts activation have been analyzed and examples of new directions of their use have been given. Special attention is paid to the results of the Ukrainian scientists' research in the field of organic organocatalysis.

Keywords: asymmetric organocatalysis, chiral molecules, methods of activation of organocatalysts, achievements of Ukrainian researchers.