

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



Суханова Анна Андреевна

**Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью  
хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
д.х.н., проф. Злотин С.Г.

Москва – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Получение энантиомерно обогащенных $\alpha,\alpha$ -диалкил- и $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -арилзамещенных производных уксусной кислоты .....	7
1   Стереоселективное $\alpha$ -алкилирование производных карбоновых кислот .....	9
1.1 $\alpha$ -Алкилирование имидов кислот, содержащих фрагменты хиральных оксазолидин-2-онов.....	9
1.2 $\alpha$ -Алкилирование сульфимидов карбоновых кислот, содержащих фрагменты хиральных циклических сультамов.....	24
1.3. $\alpha$ -Алкилирование амидов карбоновых кислот, содержащих фрагменты хиральных $\beta$ -аминоспиртов .....	28
1.4. $\alpha$ -Алкилирование эфиров карбоновых кислот с хиральными спиртами .....	31
1.5 $\alpha$ -Алкилирование карбоновых кислот в присутствии хиральных оснований.....	36
1.6 $\alpha$ -Алкилирование хиральных оксазолиновых производных карбоновых кислот .....	38
2   Кинетическое разделение рацемических $\alpha$ -алкилзамещенных карбоновых кислот.....	39
2.1 Разделение рацематов кислот с использованием хиральных оксазолидинонов .	40
2.2 Каталитическое разделение рацематов кислот с использованием хиральных бензотетраимидов .....	41
2.3 Разделение рацематов кислот с использованием протонированных фосфитов или фосфорных кислот, содержащих фрагмент BINOL .....	45
3   Перегруппировки углеродного скелета карбоновых кислот.....	47
4   Заключение литературного обзора .....	49
II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	50
1.   Кинетическое разделение рацемической ( <i>E,Z</i> )-5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты ( <i>E/Z</i> ~3:1) с помощью ( <i>S</i> )- и ( <i>R</i> )-энантиомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BINOL).....	50
2.   Синтез <i>E</i> - и <i>Z</i> -изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты и их разделение на энантиомеры с помощью ( <i>R</i> )-BINOL.....	54
3.   Стереоселективное $\alpha$ -алкилирование производных оксазолидин-2-она как возможный подход к получению энантиомерно обогащенных образцов цигерола и метапрогерола .....	56
4.   Разделение на энантиомеры <i>E</i> - и <i>Z</i> -изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты с помощью ( <i>S</i> )-4-бензилоксазолидин-2-она и определение их абсолютной конфигурации .....	58

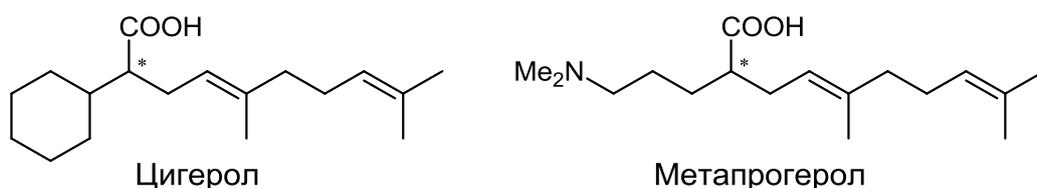
5. Получение энантиомерно обогащенных аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля.....	62
5.1 Асимметрический синтез $\beta$ -метилзамещенных карбоновых кислот <b>I</b> , содержащих изопреноидные группы .....	63
5.2 Асимметрический синтез пирролидин-2-онов <b>II</b> , содержащих изопреноидные группы .....	66
III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	73
1. Получение исходных соединений.....	74
2. Проведение реакций <i>rac-1</i> , <i>rac-7</i> , <i>rac-1a</i> и <i>rac-1b</i> с 1,1'-би-2-нафтолом в различных условиях и выделение энантиомерно обогащенных кислот <b>1'</b> , <b>1''</b> и <b>1b</b> .....	82
3. Стереоселективное $\alpha$ -алкилирование производных оксазолидин-2-она ( <i>S</i> )- <b>14</b> .....	88
4. Синтез энантиомерно обогащенных ( <i>E</i> )- и ( <i>Z</i> )- карбоновых кислот <b>1a</b> и <b>1b</b> и определение их абсолютной конфигурации .....	92
5. Синтез энантиомерно обогащенных линейных аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля.....	98
6. Синтез энантиомерно обогащенных циклических аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля .....	102
ВЫВОДЫ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Производные карбоновых кислот, содержащие в своем составе углеводородные цепи, построенные из родственных изопрену фрагментов  $C_5$ , часто проявляют полезные виды биологической активности. В ряду ациклических изопреноидных кислот синтезированы вещества, обладающие свойствами феромонов насекомых, инсектициды, соединения, характеризующиеся ранозаживляющей, антиульцерогенной, противоопухолевой и рядом других типов фармакологической активности. Лекарственные препараты на основе синтетических изопреноидов, как правило, сочетают ценные лечебные свойства с отсутствием вредных побочных эффектов, что, по-видимому, объясняется структурным сходством этих соединений с природными веществами, в частности, с витаминами групп А, Е и К.

Являясь аналогами природных соединений, некоторые синтетические изопреноиды, в том числе производные геранилуксусной кислоты цигерол и метапрогерол, обладают ранозаживляющим и антибактериальным действием и применяются для лечения травматических и ожоговых повреждений тканей и острого инфаркта миокарда. Кроме того, недавно было обнаружено, что метапрогерол или его аналоги ускоряют регенерацию тканей и лечение травм различных органов с помощью инъекций мезенхимальных стволовых клеток (клеточная терапия).



Однако, цигерол и метапрогерол несмотря на то, что они хиральны, получают и используют в виде рацематов. Поскольку известны примеры различной биологической активности энантиомеров лекарственных препаратов, актуальной является задача получения энантиоочищенных форм указанных соединений и отдельное изучение их биологических свойств. Проблема осложняется тем, что содержащие протяженные изопреноидные углеводородные цепи соли пренилуксусных кислот с хиральными аминами, как правило, представляют собой маслообразные вещества и их разделение на

диастереомеры с помощью кристаллизации невозможно. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных  $\alpha,\alpha$ -диалкилзамещенных производных уксусной кислоты, содержащих геранильную или пренильную группу, трудно реализовать с помощью весьма эффективного в других случаях метода энантиоселективного каталитического гидрирования соответствующих производных акриловой кислоты. Этот метод обычно не отличается высокой хемоселективностью и не позволяет сохранить другие присутствующие в молекуле кратные связи.

В качестве возможных путей получения энантиомерно обогащенных препаратов цигерол и метапрогерол и их аналогов мы решили применить другие химические способы формирования хиральности в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе, такие как стереоселективное  $\alpha$ -алкилирование производных карбоновых кислот, кинетическое разделение рацемических карбоновых кислот на энантиомеры, а также хроматографическое разделение диастереомерных продуктов взаимодействия рацемических кислот с вспомогательными хиральными реагентами. Кроме того, весьма перспективным представляется подход, включающий предварительное создание стереоцентра в  $\beta$ -положении к сложноэфирной группе с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля и последующие реакции диастереоселективного  $\alpha$ -алкилирования. Энантиомеры медицинских препаратов цигерол и метапрогерол и их близких структурных аналогов ранее не были известны.

### **Цель работы**

1. Разработка методов разделения ранозаживляющего препарата цигерол на энантиомеры путем введения в его состав хиральных вспомогательных групп.
2. Разработка методов синтеза энантиомерно обогащенных аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля.

### **Научная новизна**

Впервые получены геометрически однородные (*S*)- и (*R*)-энантиомеры 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты (цигерола), в которых интернальная двойная связь в изопреноидной группе имеет *E*- или *Z*-конфигурацию, и определена их абсолютная конфигурация.

Осуществлен энантиоселективный синтез неизвестных ранее циклических аналогов метапрогерола – производных пирролидин-2-она, содержащих изопреноидные

группы в положениях 1 и/или 3 пирролидинового кольца, ключевой стадией которого является асимметрическое присоединение эфиров малоновой кислоты к  $\alpha$ -нитроолефинам, катализируемое хиральным третичным амином, содержащим фрагмент 1,2-диаминоциклогексана и тиомочевинную группу.

### **Практическая ценность работы**

Разработанные методики разделения цигерола на энантиомеры и асимметрического синтеза аналогов метапрогерола можно использовать для их получения в количествах, необходимых для детального изучения фармакологических свойств энантиомеров. Кроме того, эти методы могут быть полезны для получения других энантиомерно чистых карбоновых кислот изопреноидного ряда, в том числе аналогов природных соединений и хиральных биологически активных веществ.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, элементного анализа, масс-спектропии высокого разрешения (HRMS), ИК-спектропии. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, индексируемых в признанных международных системах цитирования. Результаты работы докладывались на Российских и международных конференциях. В их числе: Международная конференция «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, 2014), IV Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2015), Всероссийская молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2018).

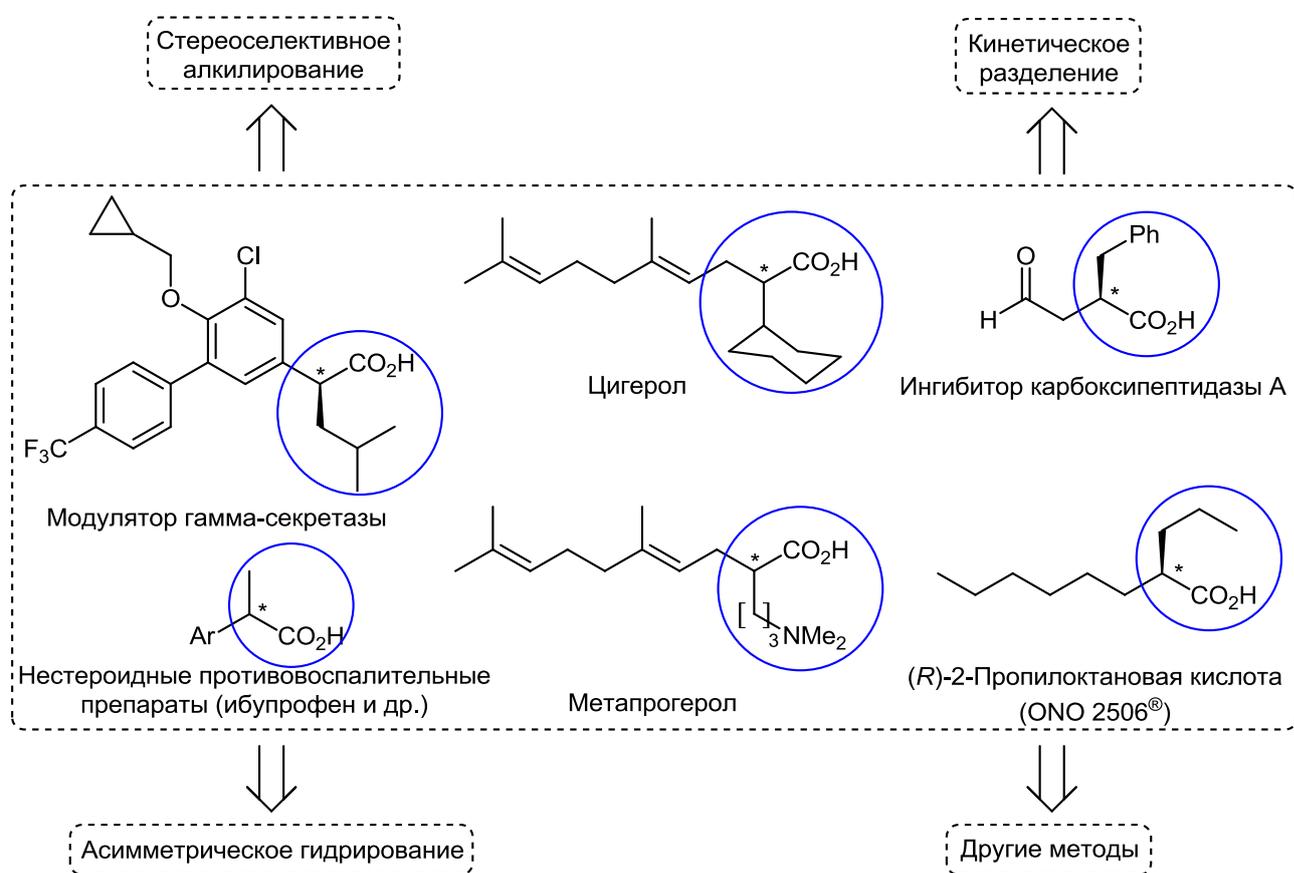
## I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### Получение энантиомерно обогащенных $\alpha,\alpha$ -диалкил- и $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -арилзамещенных производных уксусной кислоты

Монозамещенные в альфа-положении к карбоксильной группе карбоновые кислоты и их производные представляют собой важный класс химических соединений, имеющих большое практическое значение (Рис. 1). Многие из них являются биологически активными веществами (в том числе активными компонентами используемых в практической медицине лекарственных препаратов), либо полезными строительными блоками для их синтеза. Наличие стереоцентра делает необходимым получение энантиомерно обогащенных форм указанных препаратов для отдельного изучения их лекарственного действия и побочных эффектов [1,2]. Эта задача далеко не тривиальна, особенно в случае ненасыщенных производных уксусной кислоты, к числу которых принадлежат, например, ранозаживляющие препараты цигерол и метапрогерол. В данном случае для формирования стереоцентра в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе, как правило, нельзя использовать весьма эффективный метод энантиоселективного каталитического гидрирования производных акриловой кислоты, используемый для получения целого ряда биологически активных веществ [3-7], который обычно не отличается высокой региоселективностью и затрагивает другие, присутствующие в молекуле кратные связи.

В связи с этим, а также учитывая наличие прекрасных обзоров, посвященных реакциям энантиоселективного гидрирования олефинов в присутствии хиральных комплексов металлов [8-14], мы решили более детально рассмотреть в настоящем обзоре другие химические способы формирования хиральности в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе, в том числе стереоселективное  $\alpha$ -алкилирование производных карбоновых кислот, кинетическое разделение рацемических карбоновых кислот на энантиомеры (исключая ферментативное разделение) и асимметрические перегруппировки углеродного скелета. Приведены также некоторые примеры использования энантиомерно обогащенных  $\alpha,\alpha$ -диалкил- и  $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -арилзамещенных производных уксусной кислоты в направленном синтезе биологически активных веществ.

За рамками обзора осталось небольшое число опубликованных синтезов энантимерно обогащенных непредельных  $\alpha,\alpha$ -диалкилзамещенных карбоновых кислот, в которых двойная связь (как, например, в производных дафахроновой кислоты [15-17]) находится достаточно далеко от карбоксильной группы, с помощью реакции хемоселективного асимметрического гидрирования. Не затронуты также такие специфические способы синтеза арилалкилзамещенных уксусных кислот, как присоединение кетенов к нуклеофилам в присутствии хиральных азаферроценов [18-21], спонтанное кинетическое разделение рацематов [22] и разделение пиридиновых тиоэфиров  $\alpha$ -арил, $\alpha$ -алкилкарбоновых кислот на энантимеры в присутствии хиральных комплексов титана [23].



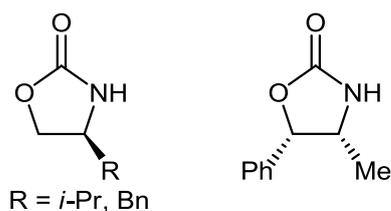
**Рис. 1.** Основные методы синтеза энантимерно обогащенных  $\alpha$ -алкилзамещенных карбоновых кислот

## 1 Стереоселективное $\alpha$ -алкилирование производных карбоновых кислот

$\alpha$ -Алкилирование производных карбоновых кислот широко используется в органическом синтезе для получения полезных соединений различных классов [24-26]. В данной главе мы рассмотрим методы  $\alpha$ -алкилирования карбоновых кислот, основанные на использовании вспомогательных хиральных дериватирующих агентов или оснований. Также будет продемонстрирована возможность использования данных методов в синтезе природных соединений и медицинских препаратов.

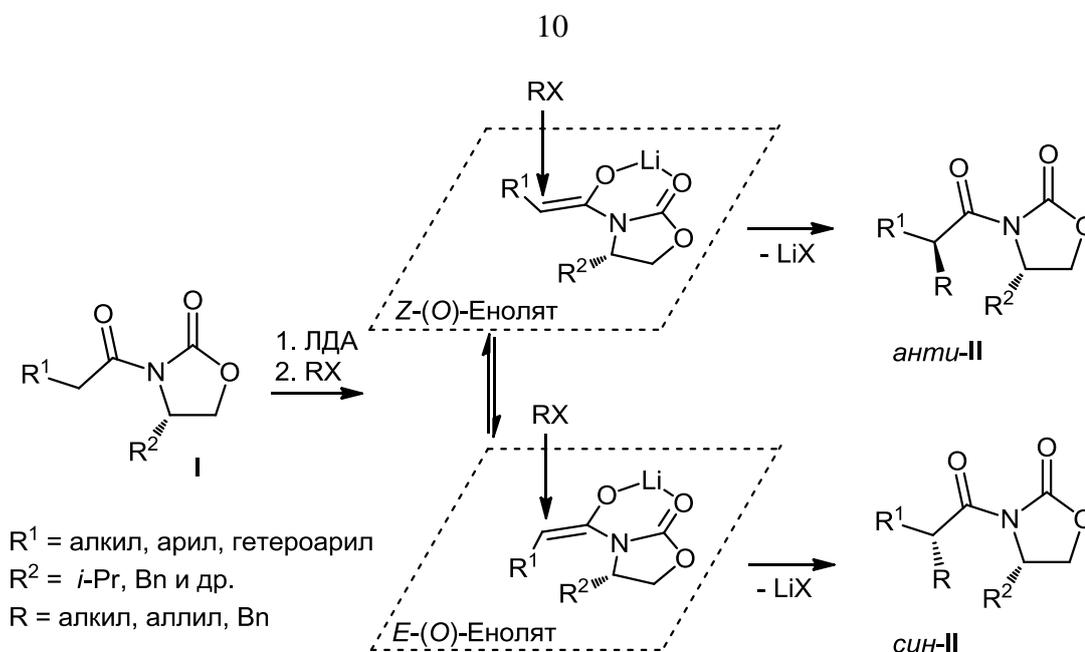
### 1.1 $\alpha$ -Алкилирование имидов кислот, содержащих фрагменты хиральных оксазолидин-2-онов

Впервые использовать фрагмент *N*-ацилоксазолидин-2-она (Рис. 2) как вспомогательную группу и стереоиндуктор для стереоселективного введения заместителей в  $\alpha$ -положение карбоновых кислот предложил Эванс в 1982 году [27].



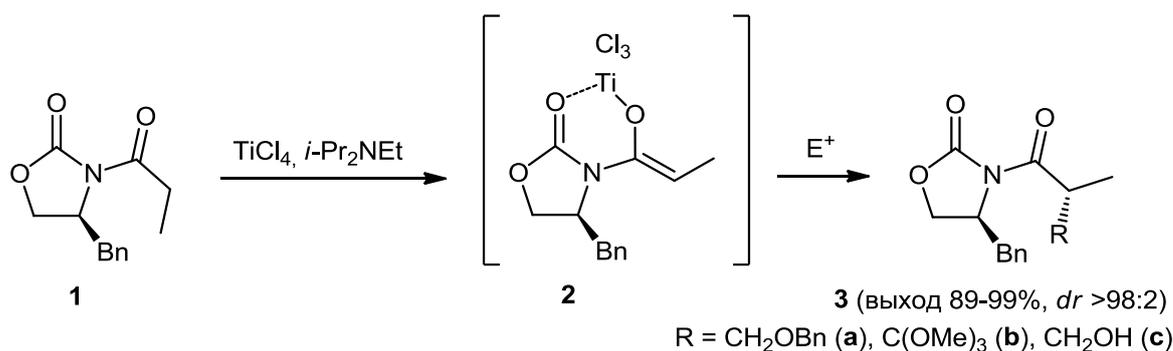
**Рис. 2.** Наиболее часто используемые хиральные оксазолидиноны

Он обнаружил, что имиды **I**, получаемые ацилированием оксазолидинонов хлорангидридами или смешанными ангидридами карбоновых кислот, вступают в реакции с электрофилами (в частности, с алкилирующими агентами) в присутствии оснований, давая соответствующие  $\alpha$ -замещенные производные **II**. Селективность алкилирования определяется соотношением соответствующих *E/Z*-енолятов, которое зависит от типа используемого основания. Объемные основания, такие как диизопропиламид лития (ЛДА) и гексаметилдисилазид натрия или лития (NaHMDS, LiHMDS), способствуют образованию преимущественно *Z*-(*O*)-енолятов – предшественников продуктов *анти*-строения (Схема 1). Кроме того, на селективность реакции алкилирования влияет структура хирального оксазолидинона и алкилирующего агента. При этом, увеличение объема группы R в алкилгалогениде обычно повышает диастереоселективность реакции.



**Схема 1.** Механизм реакции алкилирования имидов оксазолидинона

Выходы продуктов алкилирования зависят от природы металла: активные аллил- и бензилгалогениды лучше использовать в сочетании с литиевыми основаниями (литиевые еноляты), а менее реакционноспособные алкилгалогениды – с натриевыми основаниями (натриевые еноляты). В ряде случаев хорошие результаты дает применение в качестве депротонирующего агента системы  $\text{TiCl}_4 / i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  [28]. В этих условиях *N*-ацилоксазолидинон **1** реагирует с различными *C*-электрофилами, давая соответствующие  $\alpha$ -замещенные производные с очень высокой диастереоселективностью ( $dr > 98:2$ ) через стадию образования титан-координированного *Z*-(*O*)-енолята **2** (Схема 2).



**Схема 2.** Реакции *N*-ацилоксазолидинона **1** с электрофилами в присутствии системы  $\text{TiCl}_4 / i\text{-Pr}_2\text{NEt}$

Продукты  $\alpha$ -алкилирования *N*-ацилоксазолидинонов могут быть легко превращены в энантиомерно обогащенные органические соединения различных классов. Так, их обработка гидроперекисью лития приводит к карбоновым кислотам.

Реакции с алкоголями и гидридами металлов дают сложные эфиры или первичные спирты соответственно [29] (Схема 3). Указанные превращения протекают, как правило, с высокими выходами и не сопровождаются рацемизацией стереоцентров. Во всех случаях исходный хиральный оксазолидинон может быть выделен из реакционной массы и вновь использован в качестве дериватизирующего агента в аналогичных реакциях.

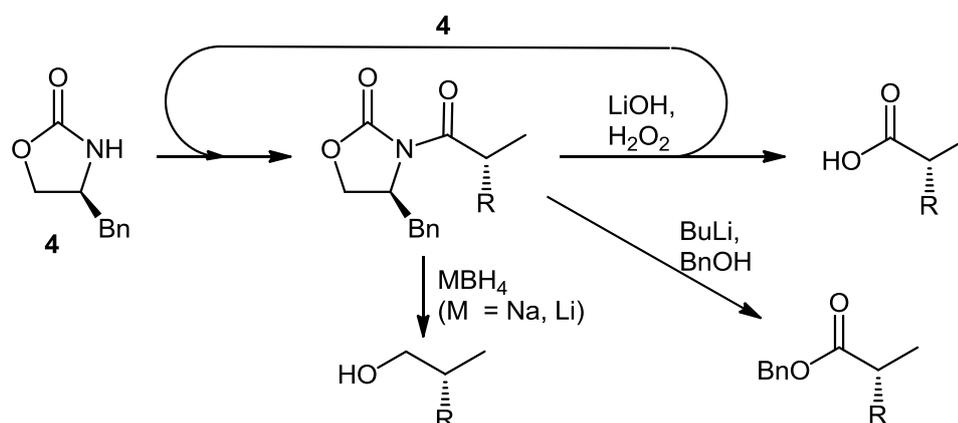
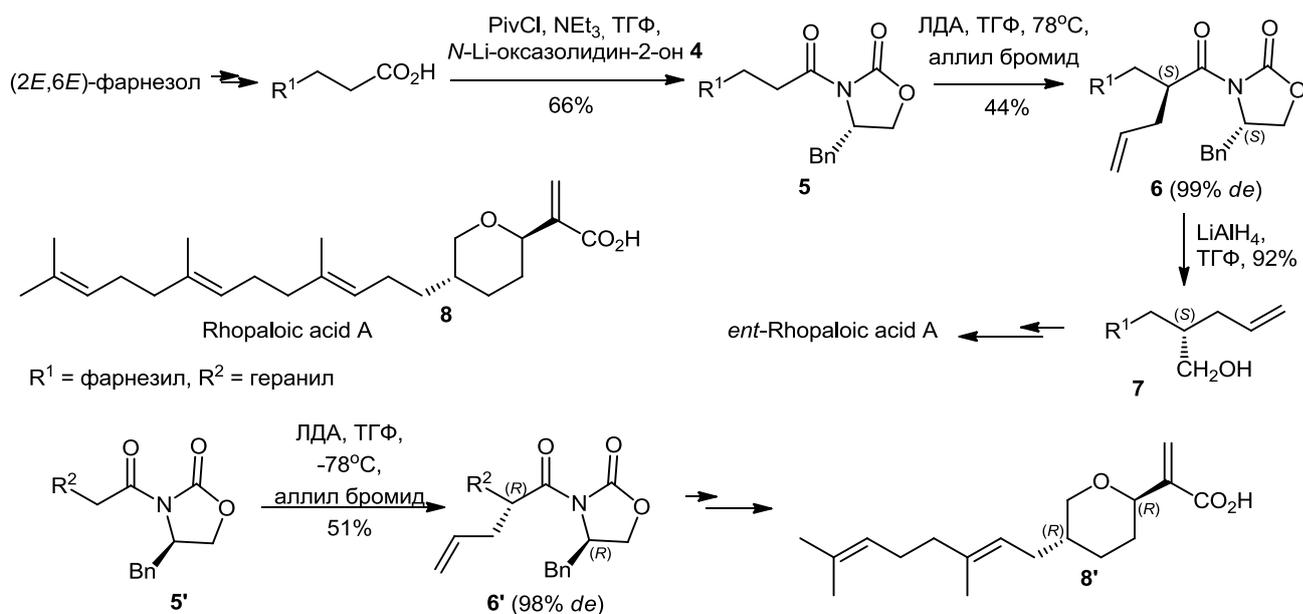


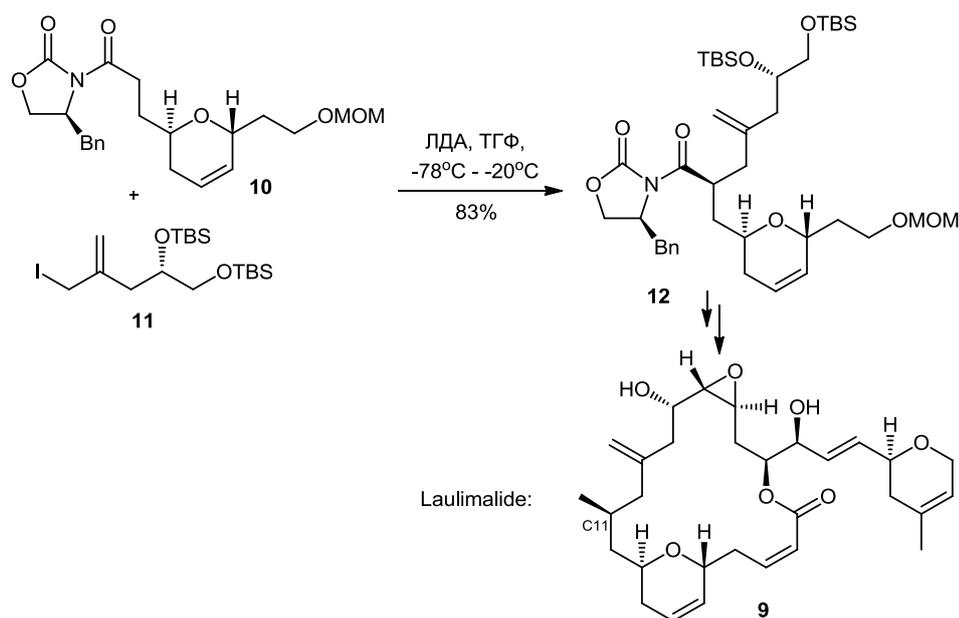
Схема 3. Химические превращения *N*-ацилоксазолидинонов

Рассмотрим на конкретных примерах применение асимметрического  $\alpha$ -алкилирования по Эвансу для получения практически полезных природных соединений и медицинских препаратов. Оката с соавт. [30-32] использовали эту реакцию для синтеза антипода природного цитотоксина Rhopaloic acid A, содержащего гидрофильный фрагмент тетрагидропиридилакриловой кислоты и гидрофобную фарнезильную группу (выделен из морской губки *Rhopaloeides sp.*), а также геранилзамещенного аналога этого соединения (Схема 4). Взаимодействием Li-соли (*S*)-бензилоксазолидин-2-она с ангидридом фарнезилпропановой кислоты был получен аддукт **5** (выход 66%), низкотемпературное аллилирование которого аллилбромидом в присутствии ЛДА дало *анти*-аддукт **6** с выходом 44% и диастереоселективностью 99% *de*. Последующее восстановление соединения **6** литийалюмогидридом привело к хиральному спирту **7**, являющемуся близким предшественником *ent*-**8**. Геранилсодержащий аналог Rhopaloic acid A был получен по аналогичной схеме с использованием геранилуксусной кислоты и (*R*)-бензилоксазолидин-2-она в качестве источника хиральности. Ключевая стадия аллилирования последнего также протекает эффективно, давая соответствующий (*2R,4R*)-*анти*-аддукт **6'** с диастереоселективностью 98% *de*.



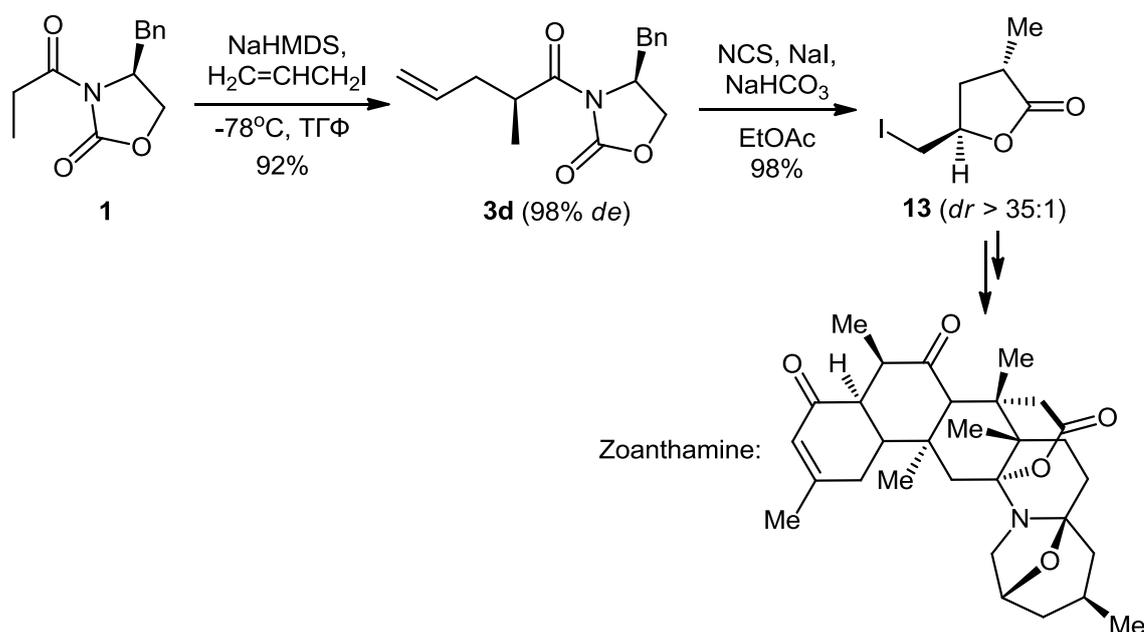
**Схема 4.** Синтез *ent*-Rhopaloic acid A и ее геранилсодержащего аналога

Шимицу и Нишияма [33] осуществили синтез фрагмента C1-C16 другого природного макролида **9**, известного под названиями Laulimalide и Fijianolide B. Ключевой стадией здесь явилось образование нового стереогенного центра при C11 путем стереоселективного аллилирования имида **10** аллилйодидом **11** в присутствии диизопропиламида лития (Схема 5). Продукт аллилирования **12**, выделенный с выходом 83% в виде индивидуального диастереомера, был преобразован далее в целевой макролид с помощью депротекции и ряда последующих превращений, протекающих с сохранением ключевого стереоцентра.



**Схема 5.** Формирование стереоцентра при C11 в синтезе макролида Laulimalide

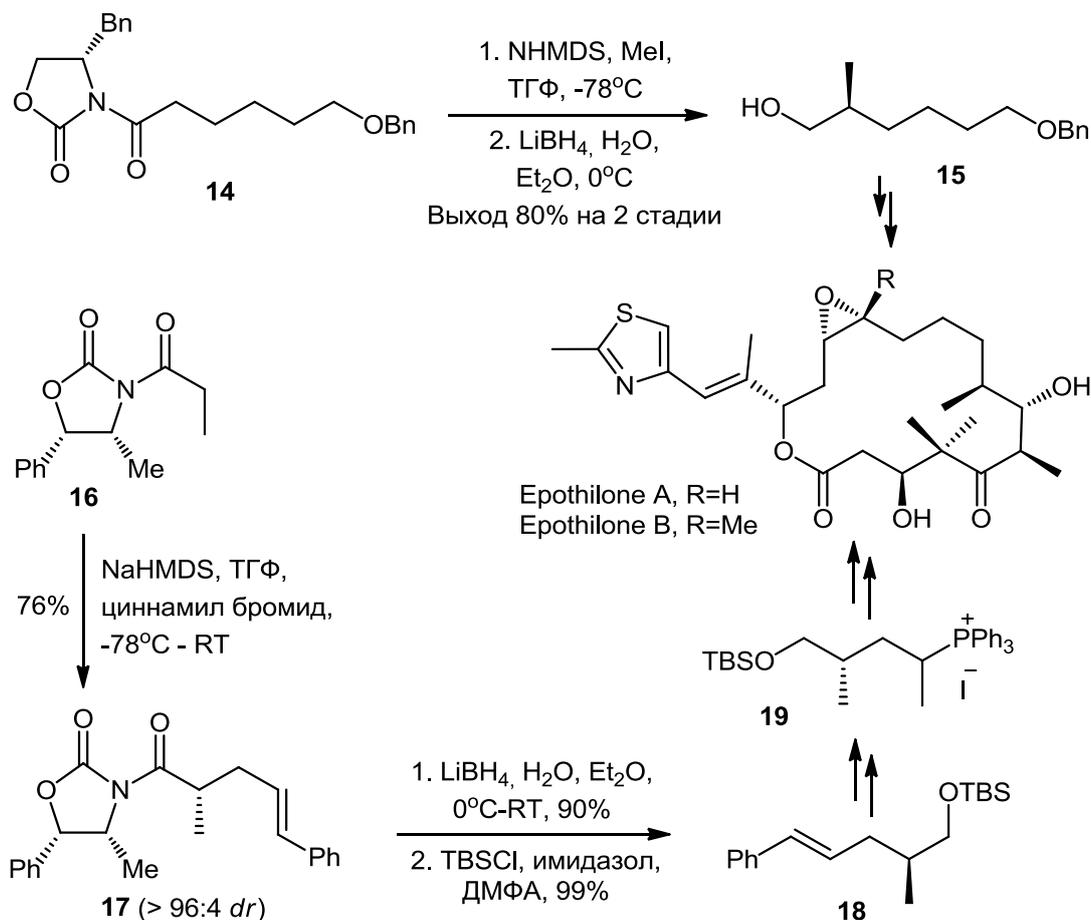
Алкалоид Zoanthamine, обладающий противовоспалительными свойствами, может быть получен из хирального дизамещенного бутиролактона **13** [34]. Виллиамс с сотр. [34] разработали элегантный синтез **13**, включающий аллилирование хирального (*S*)-бензилоксазолидинона **1** в присутствии гексаметилдисилазида натрия (98% *de*) и иодолактонизацию полученного продукта **3d**, сопровождающуюся отщеплением хирального индуктора (Схема 6). В результате *транс*-бутиролактон **13** был получен с практически количественным выходом (98%) и прекрасной стереоселективностью (*dr* > 35:1).



**Схема 6.** Стереоселективный синтез хирального тетрагидрофуран-2-она **13** – предшественника алкалоида Zoanthamine

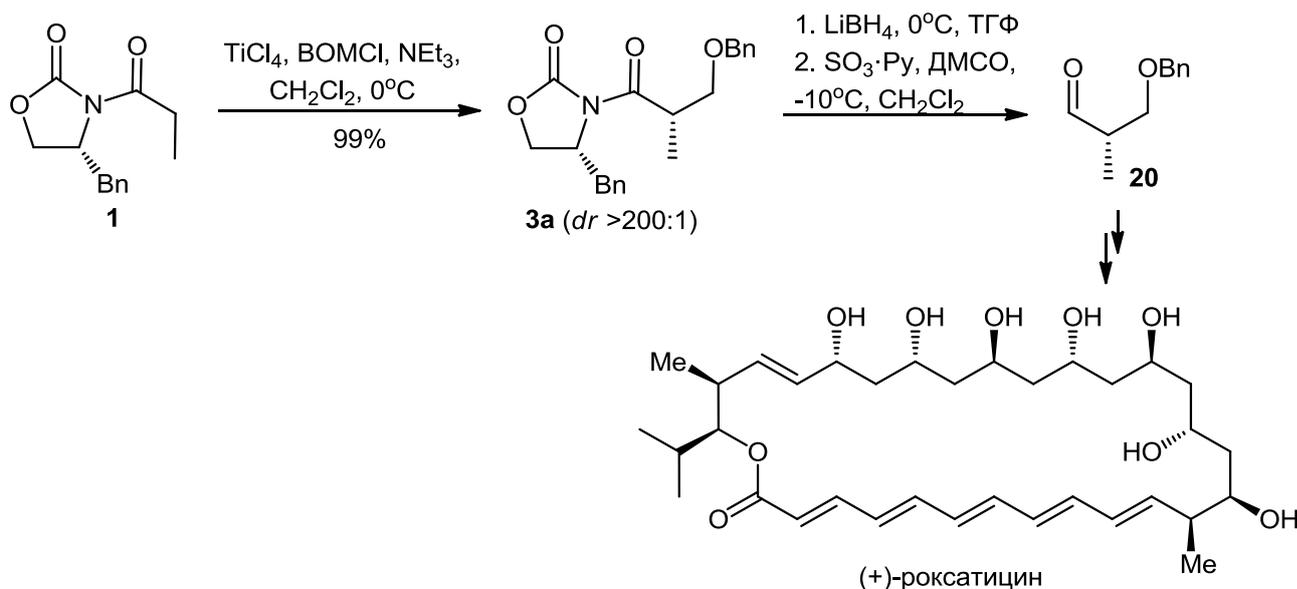
Разработанный Эвансом подход оказался полезным для синтеза природных макролидов Epothilone A и B [35], обладающих бактерицидными и противоопухолевыми свойствами [36,37]. Синтетическая цепочка [38] начинается с одnoreакторной последовательности реакций стереоселективного метилирования оксазолидинон-имида **14** и последующей депротекции, сопровождающейся восстановлением карбоксильной группы и образованием хирального монозамещенного диола **15** (выход 80% на 2 стадии). Дальнейшая трансформация функциональных групп в **15** приводит к искомым макролидам Epothilone A и B (Схема 7). Другой подход к их синтезу, также основанный на реакции Эванса, включает стереоселективное (*dr* > 96:4) аллилирование хирального *N*-ацилоксазолидинона **16** циннамилбромидом и постадийное преобразование продукта

**17** в силилированный гидроксилалкен **18** и далее – в фосфониевую соль **19**, являющуюся предшественником целевых продуктов.



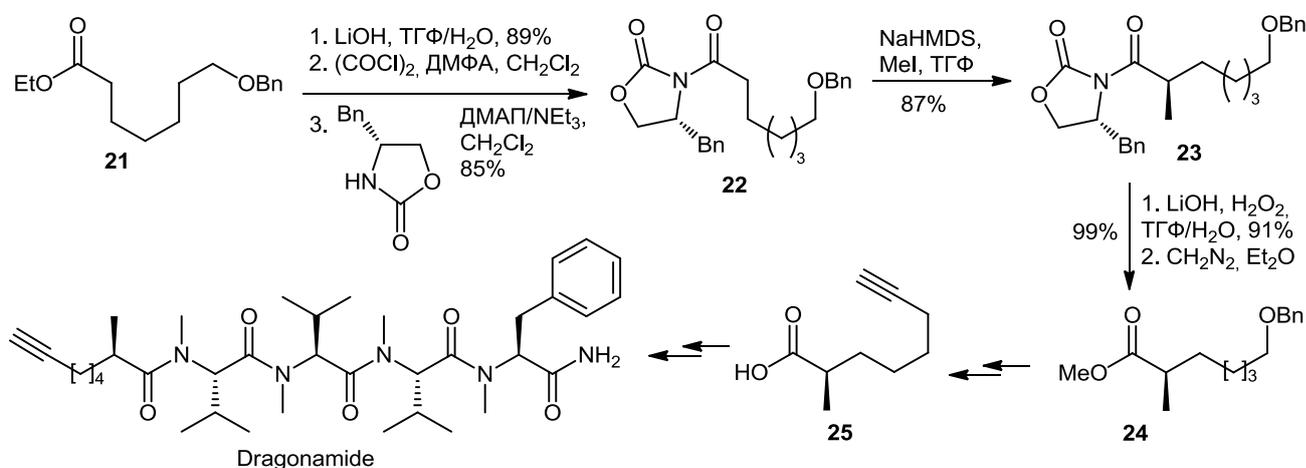
**Схема 7.** Формальный синтез макролидов Epothilone A и B

Эванс и Коннел [39] использовали тот же подход для асимметрического синтеза противогрибкового препарата (+)-роксатицин [40]. Исходный хиральный структурный фрагмент молекулы роксатицина, альдегид **20**, был получен с помощью последовательности реакций восстановительной депротекции и окисления функционально замещенного имида **3a** (Схема 8). Последний был синтезирован с выходом 99% и диастереоселективностью > 200:1 алкилированием имида пропионовой кислоты **1** бензилоксиметилхлоридом через стадию образования соответствующего титанового *Z*-(*O*)-енолята.



**Схема 8.** Синтез альдегида **20** – синтез-блока для получения (+)-роксатицина

Аналогичная стратегия  $\alpha$ -алкилирования применена в полном синтезе природного тетрапептида Dragonamide, выделенного из морской цианобактерии *Lyngbya majuscula* [41,42]. Один из строительных блоков –  $\alpha$ -метилзамещенная ненасыщенная кислота **25**, была получена из доступного эфира **21** путем его трансформации в производное оксазолидин-2-она **22** (Схема 9). Последующее стереоселективное альфа-метилирование в присутствии гексаметилдисилазида натрия привело стереоспецифично к *анти*-продукту **23** с *R*-конфигурацией нового стереоцентра при  $\alpha$ -углероде. Гидролиз **23** гидроперекисью лития в водном ТГФ дал (*2R*)-карбоновую кислоту, которая была без выделения переведена (обработка диазометаном) в соответствующий эфир **24** и далее – в целевой прекурсор **25**.



**Схема 9.** Стереоспецифичный синтез прекурсора **25** для получения Dragonamide

Закариан и Стивала [43] разработали стереоселективный метод синтеза сегмента **33**, входящего в состав пиннатоксинов, являющихся ингибиторами никотин ацетилхолиновых рецепторов. Метод основан на постадийном введении в углеродный скелет (*S*)-цитронелловой кислоты **26** двух новых стереоцентров с использованием в качестве вспомогательной стереодифференцирующей группы (4*R*)-метил-(5*S*)-фенил-2-оксазолидинона. Сначала из (*S*)-цитронелловой кислоты и (4*R*)-метил-(5*S*)-фенил-2-оксазолидинона был получен соответствующий имид, метилирование которого в присутствии гексаметилдисилазида натрия дало диастереомерно чистое диметильное производное **27** (Схема 10). Соединение **27** было преобразовано далее с помощью реакций восстановления, защиты гидроксильной группы в полученном спирте и окисления присутствующей в нем двойной связи в кислоту **28**. Выделенный при восстановлении боргидридом натрия хиральный оксазолидинон был использован далее для дериватизации кислоты **28**. Аллилирование полученного имида функционализированным кротилбромидом **29** позволило стереоселективно синтезировать  $\alpha$ -замещенное производное **30**. Гидролиз последнего и восстановление двойной связи дали функционализированную карбоновую кислоту **31**, необходимую для полного синтеза прекурсора **32** спироиминового сегмента пиннатоксинов **33**.

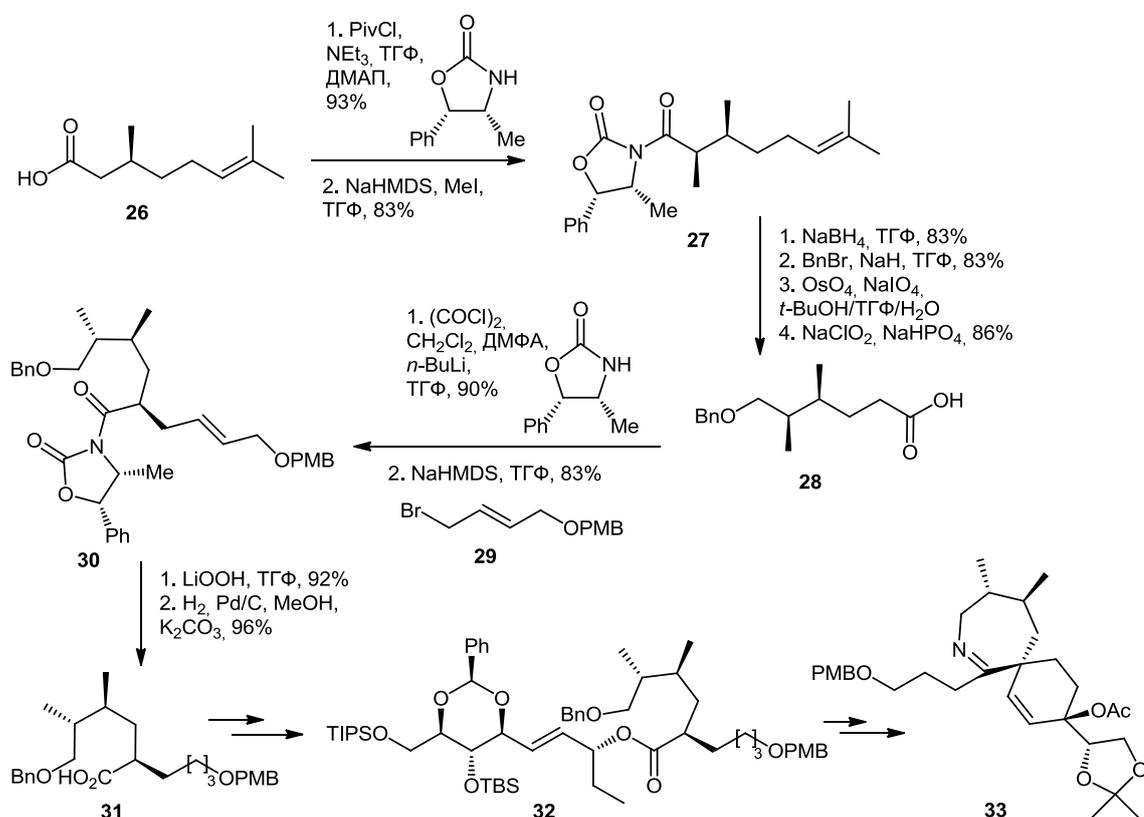


Схема 10. Формальный синтез сегмента **33** пиннатоксинов

Реакция Эванса была с успехом использована для синтеза хондрамидов A-D, обладающих фунгицидными свойствами. Ключевая  $\alpha$ -метилзамещенная кислота **35** была получена путем стереоселективного аллилирования оксазолидин-имида **1** иодидом **34** и последующего гидролиза продукта реакции (Схема 11). Введение в молекулу **35** трипептидного фрагмента с использованием содержащихся в ней функциональных групп завершило синтез искомым противогрибковых препаратов [44].

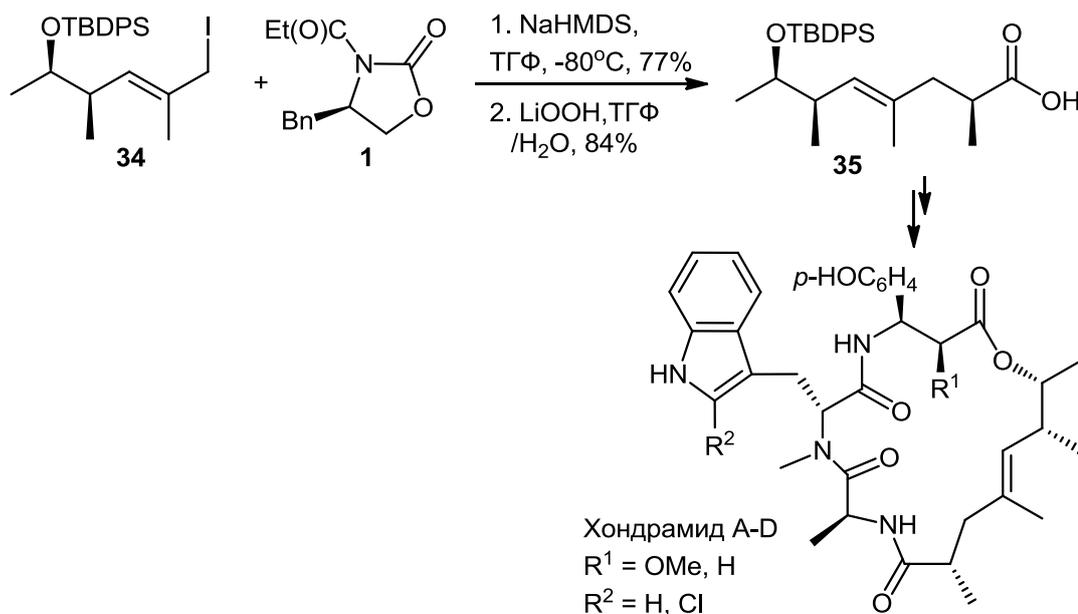
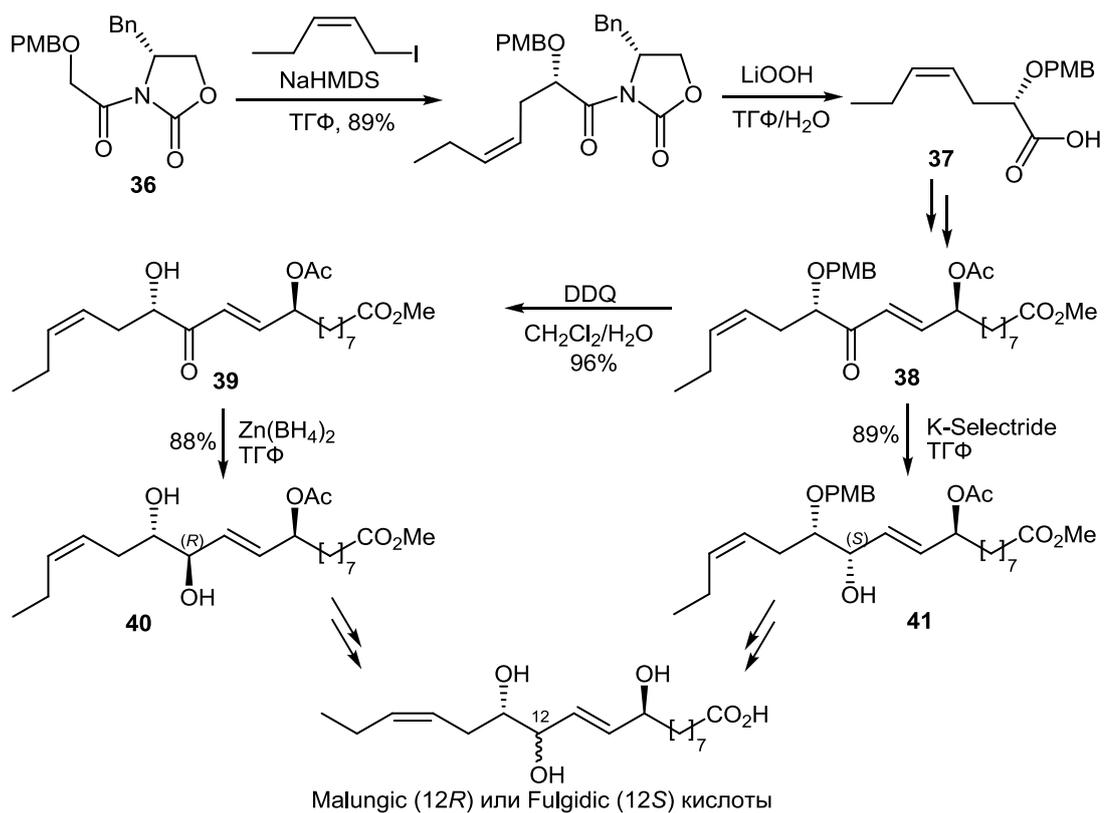


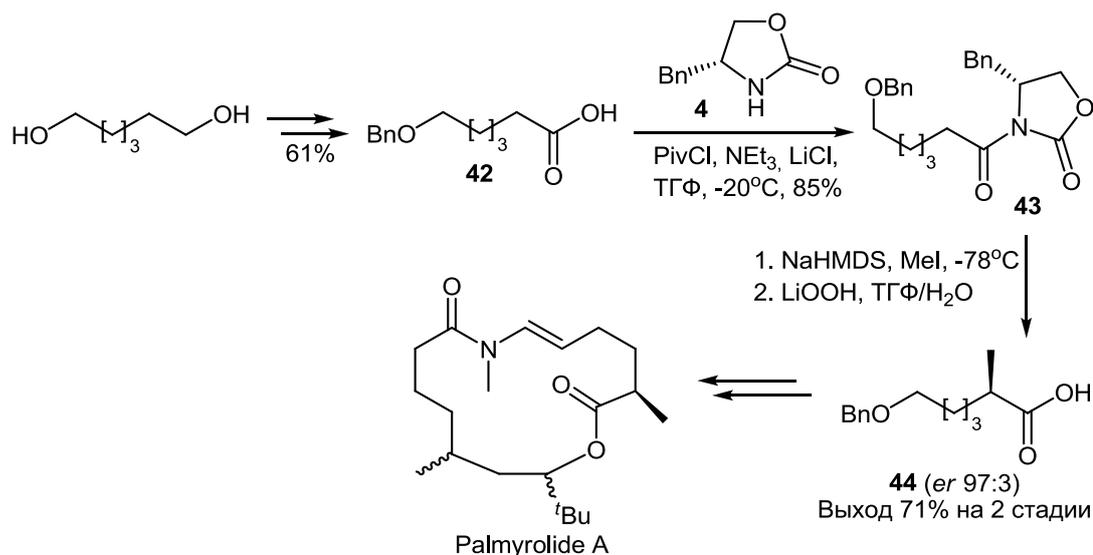
Схема 11. Стереоселективный синтез хондрамидов A-D

Эпимерные (по положению C12) Malynsic и Fulgidic кислоты, выделенные из цианобактерии *Lyngbya majuscula* и растения *Rudbeckia fulgida* соответственно, могут быть получены из имида Эванса **36** в 8 стадий с общим выходом 25-26%. При этом ключевой асимметрический центр создается реакцией аллилирования имида **36** 1-йодпент-2-еном в присутствии гексаметилдисилазида натрия (Схема 12). Полученную после гидролитического удаления оксазолидинона карбоновую кислоту **37** преобразуют в защищенный кетоспирт **38**, который затем, используя различные условия восстановления карбонильной функции, переводят в целевые кислоты. Следует отметить, что 15,16-дигидро аналог этих кислот – Pinellie acid (также природное соединение, выделенное из растения *Pinelliae tuber*), эффективно используется как компонент вакцины против гриппа [45].



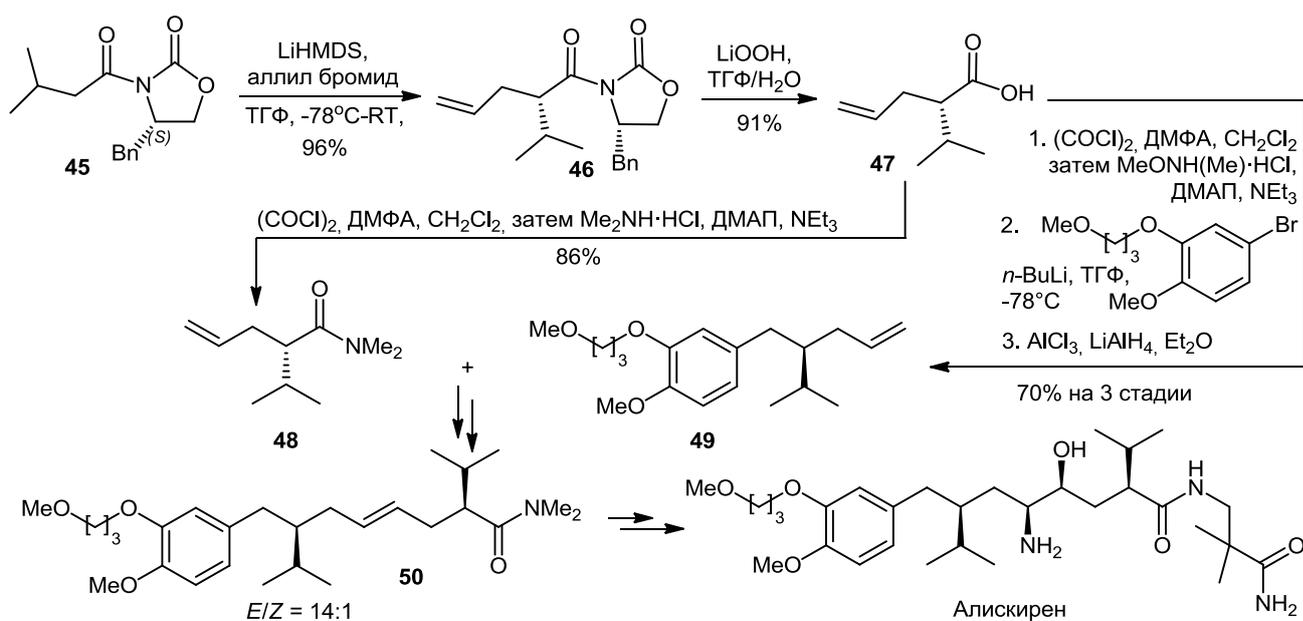
**Схема 12.** Стереоселективный синтез Malungic и Fulgic кислот

(2*R*)-Метилзамещенная карбоновая кислота **44** является прекурсором для синтеза изомеров природного макролида Palmyrolide A, обладающего нейропротекторным действием. Недавно был разработан удобный метод ее синтеза из доступного 1,6-гександиола. Метод включает преобразование последнего в 6-бензилоксигексановую кислоту **42** и далее – в хиральный имид **43** под действием (*R*)-бензилоксазолидинона **4** в присутствии системы PivCl/NEt<sub>3</sub>/LiCl (Схема 13). Энантиоселективное метилирование и последующее гидролитическое расщепление имида **43** приводят к искомой кислоте **44** с хорошим выходом и высокой энантиомерной чистотой (*er* 97:3) [46].



### Схема 13. Формальный синтез изомеров природного макролида Palmyrolide A

Асимметрическое  $\alpha$ -алкилирование по Эвансу оказалось полезным в синтезе известного ингибитора ренина – алискирена. Непосредственным предшественником этого ценного соединения является ненасыщенный амид **50** с *E*-конфигурацией двойной связи, который может быть получен из хиральных алкенов **48** и **49** с помощью *E*-селективного (*E/Z* = 14:1) олефинирования по Жюлиа-Кочински (Схема 14). Недавно Фу-Ше с соавт. [47] разработали элегантные методы синтеза последних из одного и того же синтез-блока – (*S*)-2-(изопропил)пент-5-еновой кислоты **47**.



### Схема 14. Синтез алискирена из (*S*)-оксазолидин-2-она **45**

Указанную кислоту авторы получили с высоким выходом с помощью стереоспецифичного аллилирования имида Эванса **45** с (*S*)-конфигурацией стереоцентра, протекающего через стадию образования литиевого енолята, и гидролиза образующегося разветвленного имида **46** под действием пероксида лития.

Другой, разработанный недавно [48-50], подход к синтезу алискирена основан на использовании в качестве источника хиральности имида Эванса *ent*-**45** с (*R*)-конфигурацией стереоцентра. В данном случае первой стадией синтетической последовательности явилось стереоселективное алкилирование *ent*-**45** под действием функционализованного бензилгалогенида **51** в присутствии LiHMDS (Схема 15). В результате, был получен (*2R,4R*)-изомер продукта **52** с хорошим выходом (86%) и отличной диастереоселективностью (*de* > 98%). Последующие реакции (гидролиз, восстановление карбоксильной группы до гидроксильной и ее замещение на атом брома) позволили синтезировать с высоким выходом галогенид **53** – хиральный блок для синтеза алискирена.

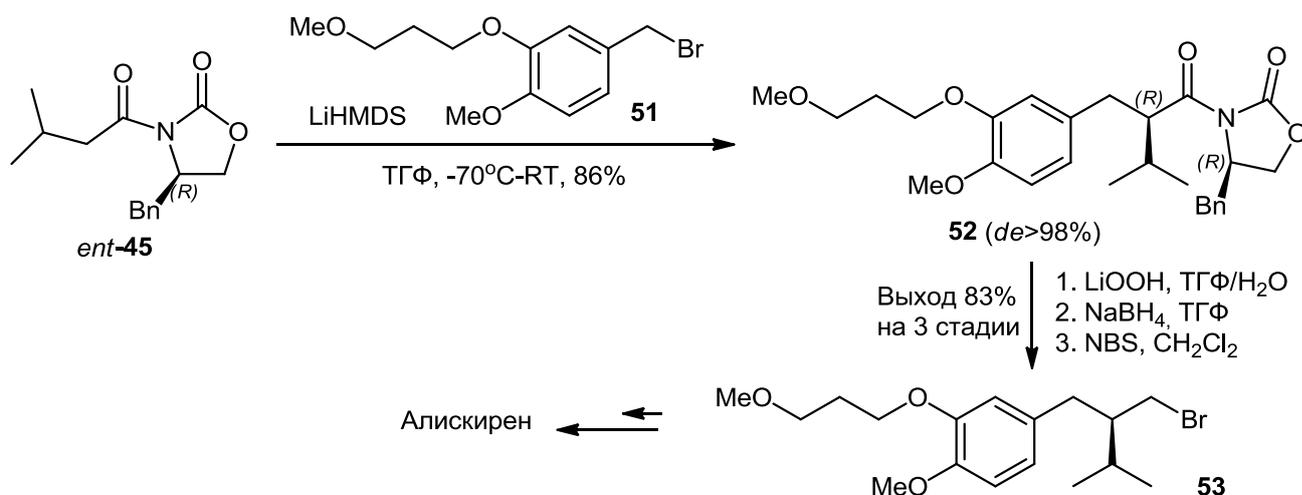
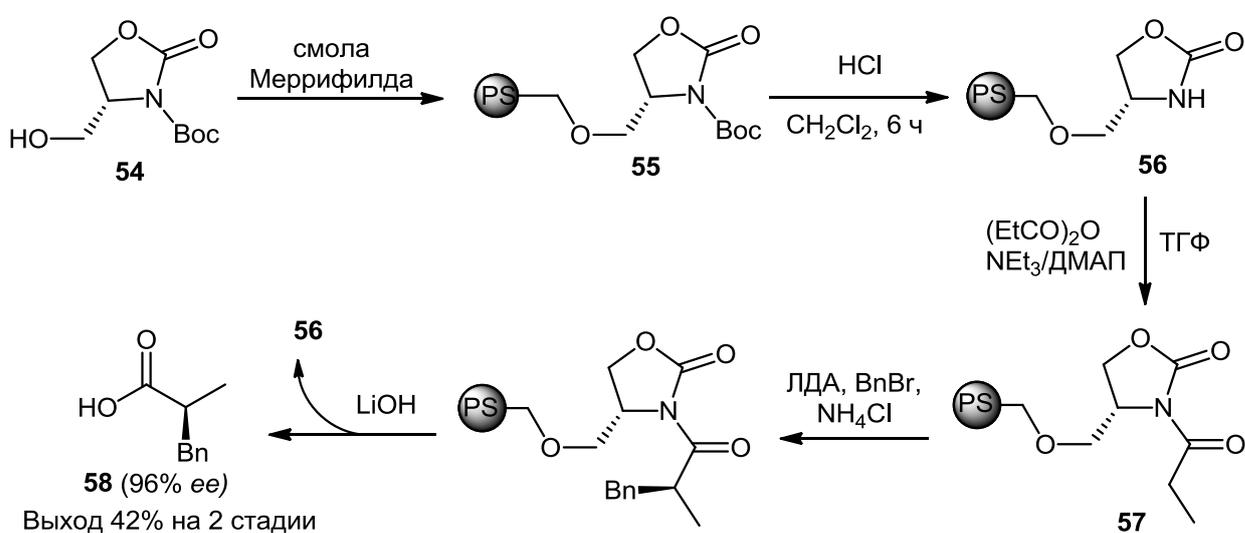


Схема 15. Синтез алискирена из (*R*)-оксазолидин-2-она *ent*-**45**

Перспективный способ проведения реакций асимметрического алкилирования основан на использовании «гетерогенизированных» имидов оксазолидин-2-она, содержащих полимерный структурный фрагмент [51]. Такой подход значительно облегчает отделение хирального оксазолидинонового индуктора от соответствующей кислоты после гидролиза продукта алкилирования и дает возможность многократно использовать этот ценный дериватирующий реагент. Впервые иммобилизованный на полимере имид оксазолидин-2-она применили в реакции асимметрического  $\alpha$ -алкилирования Аллин и Шуттлеворт в 1996 году [52]. Полученный из (*S*)-серина Вос-

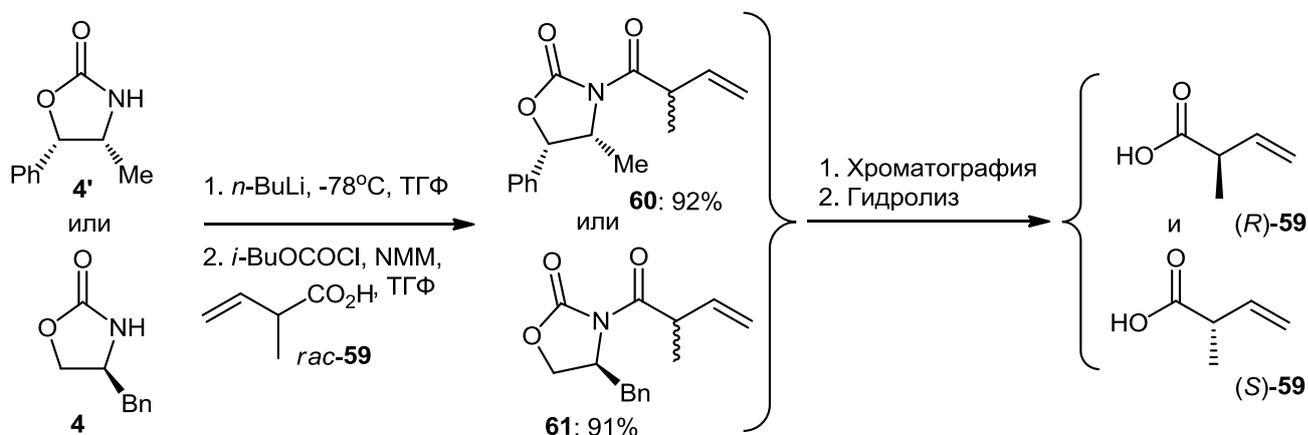
защищенный оксазолидинон **54** был присоединен к полистирольной смоле Меррифилда по гидроксильной группе. Последующая депротекция приводит к иммобилизованному карбамату **56**. Ацилированием последнего пропионовым ангидридом был получен хиральный имид **57**, который с помощью последовательности реакций асимметрического алкилирования бензилбромидом в присутствии ЛДА и щелочного гидролиза был превращен в карбоновую кислоту **58** с умеренным выходом (42% на две стадии), но очень высокой стереоселективностью (96% *ee*) (Схема 16). При этом вспомогательный модифицированный оксазолидинон **56** выделяли из реакционной смеси простой фильтрацией.



**Схема 16.** Асимметрическое алкилирование иммобилизованного хирального имида **57**

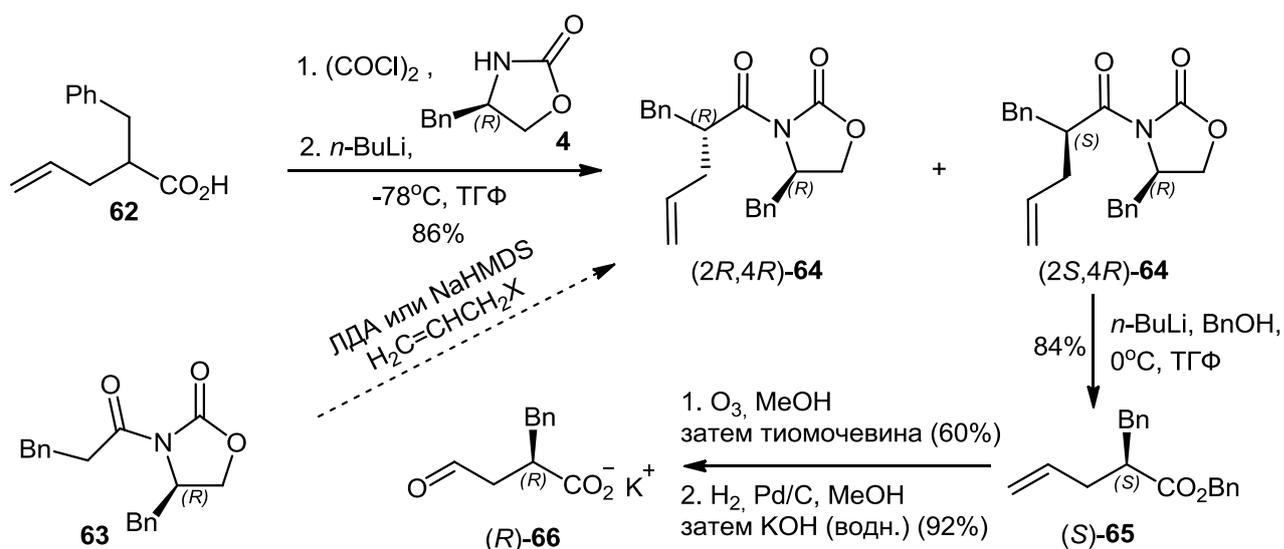
Использование хиральных оксазолидиноновых вспомогательных групп для синтеза энантиомерно обогащенных  $\alpha$ -алкилзамещенных карбоновых кислот не ограничивается реакциями прямого асимметрического алкилирования соответствующих имидов. Известны также примеры кинетического (будут рассмотрены в следующей главе литературного обзора) и хроматографического разделения диастереомеров, содержащих структурные фрагменты оксазолидин-2-онов и  $\alpha$ -разветвленных имидов. Так, Добарро и Веласко [53] синтезировали диастереомерные имиды рацемической 2-винил-2-метилуксусной кислоты **59** с хиральными оксазолидинонами **4'** и **4** в присутствии системы изобутилхлорформат / *N*-метилморфолин (выходы 91-92%) (Схема 17). Полученные имиды **60** и **61**, каждый из которых представлял собой смесь диастереомеров, были разделены с помощью хроматографии (силикагель) на

индивидуальные диастереомеры, гидролиз которых гидроперекисью лития [54] привел к соответствующим антиподам кислоты **59**.



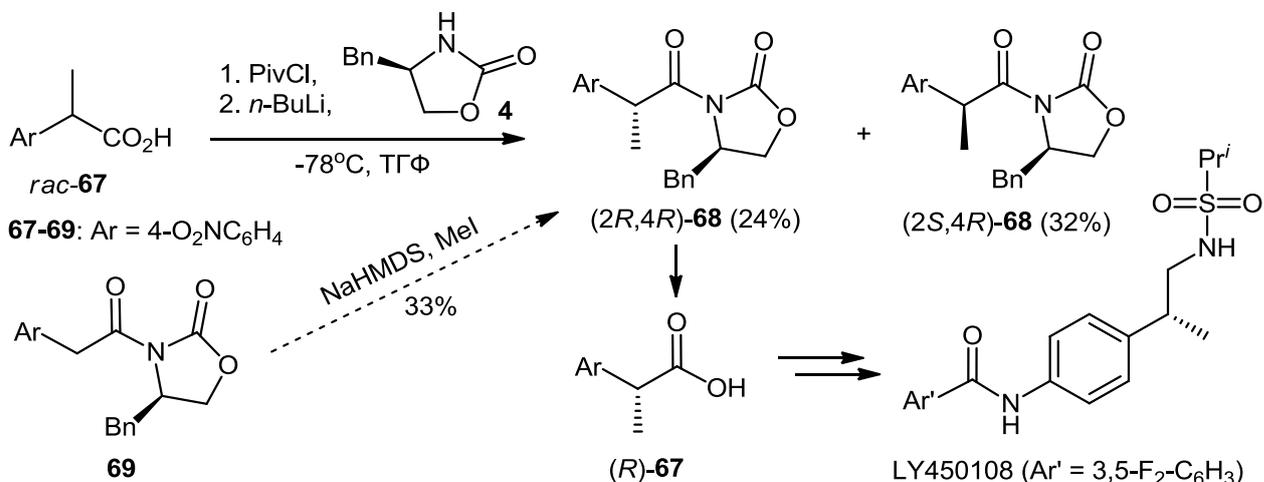
**Схема 17.** Синтез и разделение имидов *rac*-**59** с хиральными оксазолидинонами **4'** и **4**

Аналогичная стратегия была использована [55] для синтеза энантиомеров 2-бензил-3-формилпропановой кислоты **66**, ингибитора карбоксипептидазы А. Взаимодействие хлорангидрида рацемической 2-аллил-3-фенилпропановой кислоты **62** с литиевой солью оксазолидинона **4** привело к смеси диастереомеров **64** с *(R,R)*- и *(S,R)*-конфигурацией стереоцентров, которые были разделены с помощью хроматографии (Схема **18**). При этом *(2S,4R)*-изомер был получен в виде кристаллов, а *(2R,4R)*-изомер представлял собой маслообразное соединение. Удаление оксазолидиноновой функции из *(2S,4R)*-**64** дало бензиловый эфир *(S)*-**65**, который с помощью реакций озонлиза и каталитического гидрирования (депротекция) был превращен в соль целевой кислоты *(R)*-**66**. Аналогично из *(2R,4R)*-**64** можно получить ее *(S)*-антипод. Следует отметить, что диастереомер имида *(2R,4R)*-**64** может быть получен с выходом 69-79% и прямым диастереоселективным аллилированием *(R)*-4-бензил-3-(3-фенилпропаноил)оксазолидин-2-она **63** в присутствии ЛДА или NaHMDS [56-58].



**Схема 18.** Синтез кислоты  $(R)$ -**66** с помощью хроматографического разделения диастереомеров **64**

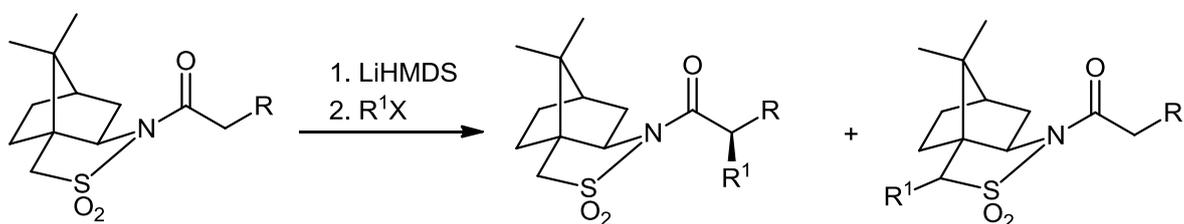
Ческис с соавт. [59] разделили рацемическую 2-(4-нитрофенил)пропановую кислоту *rac*-**67** на энантиомеры путем ее превращения в смесь диастереомерных имидов  $(2R,4R)$ -**68** и  $(2S,4R)$ -**68** под действием хирального оксазолидинона **4** и последующей хроматографии (выходы 24% и 32% соответственно) (Схема 19). Полученная из диастереомера  $(2R,4R)$ -**68** кислота  $(R)$ -**67** была использована далее для асимметрического синтеза потенциатора АМРА-рецептора LY450108. Альтернативным способом получения диастереомера  $(2R,4R)$ -**68** послужило асимметрическое алкилирование имида **69** нитрофенилуксусной кислоты метилйодидом в присутствии NaHMDS. При этом выход продукта составил 33% и была исключена трудоемкая стадия хроматографии.



**Схема 19.** Синтез энантиомерно чистого предшественника  $(R)$ -**67** потенциатора АМРА-рецептора LY450108

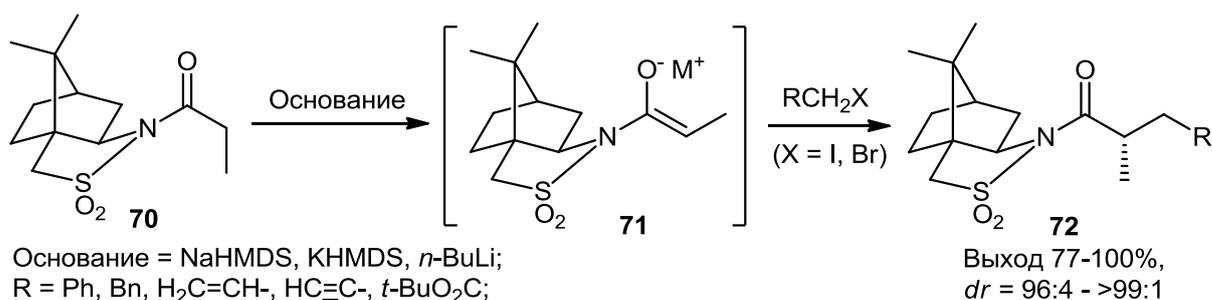
## 1.2 $\alpha$ -Алкилирование сульфимидов карбоновых кислот, содержащих фрагменты хиральных циклических сультамов

Другим полезным типом вспомогательных хиральных групп для асимметрического  $\alpha$ -алкилирования карбоновых кислот являются полученные Опползером с сотр. [60] циклические камфоросультамы – производные природной или неприродной камфоры. Первые попытки проалкилировать имиды карбоновых кислот, содержащие фрагмент камфоросультама, используя в качестве основания гексаметилдисилазид лития, отличались низкой хемоселективностью: алкилированию подвергались атомы углерода, расположенные в  $\alpha$ -положении как к карбонильной, так и к сульфогруппе (Схема 20).



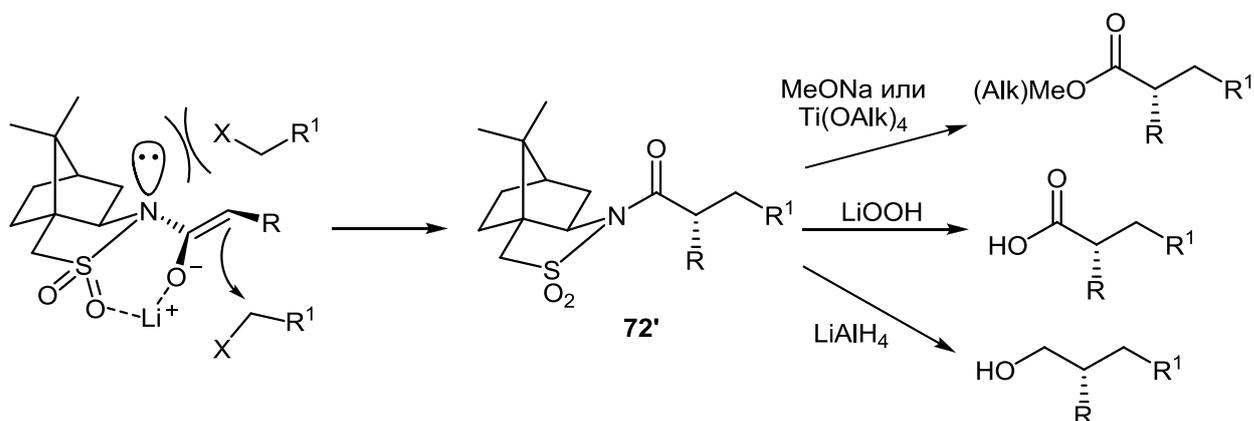
**Схема 20.** Алкилирование имидов камфоросультама в присутствии LiHMDS

Значительно повысить селективность процесса позволило применение в качестве депротонирующих агентов бутиллития или гексаметилдисилазида натрия (калия). В данном случае в соединении **70** депротонируется исключительно атом углерода в альфа-положении к карбонилу. Образующийся при этом енолят **71**, как правило, реагирует с алкил, аллил или бензилгалогенидами, включая функционализированные, давая соответствующие продукты алкилирования **72** с хорошим выходом и высокой диастереоселективностью (Схема 21). В некоторых случаях для активации алкилирующего агента и/или стабилизации енолята **71** полезно добавлять в систему тетрабутиламмоний йодид и/или гексаметилфосфоротриамид.



**Схема 21.** Хемо и стереоселективные реакции камфоросультама **70** с алкилирующими агентами

Опползер с сотр. [61] предложил модель, объясняющую стереоселективность реакции алкилирования, которая предусматривает преимущественное участие в процессе *Z*-изомера (*O*)-енолята *N*-ацил-камфорсультама (кинетический контроль) и атаку электрофила со стороны, обратной неподделенной электронной паре азота (Схема 22).

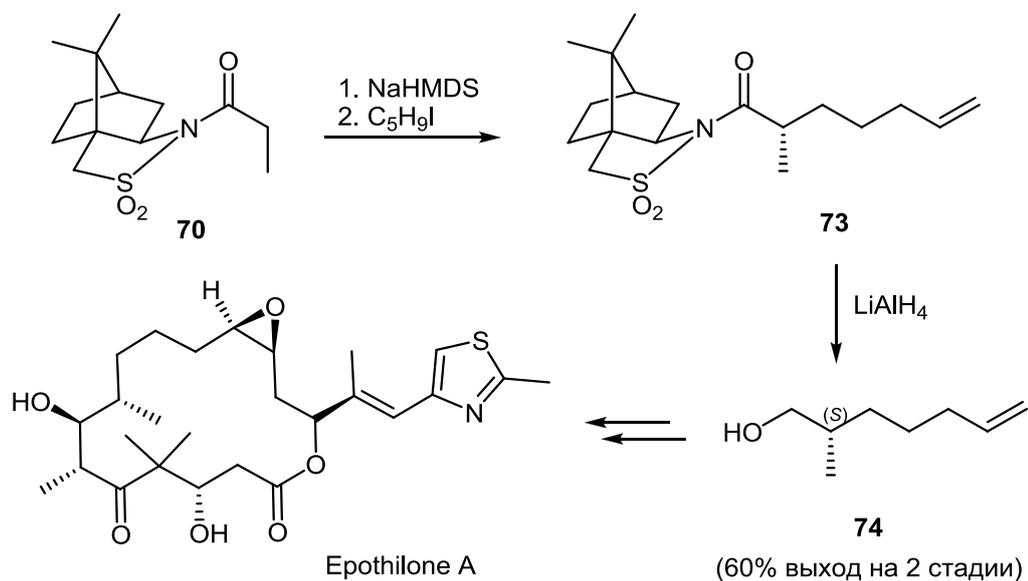


**Схема 22.** Стереохимическая модель алкилирования енолятов *N*-(ацил)камфорсультамов и последующие превращения продуктов реакции

Многие продукты алкилирования *N*-(ацил)камфорсультамов являются кристаллическими соединениями, что позволяет повышать их диастереомерную чистоту путем перекристаллизации. Фрагмент камфорсультама можно затем легко удалить из молекулы (алкоголиз, гидролиз), при этом, как и в случае соответствующих оксазолидинонов, практически не наблюдается эимеризации хирального центра. Так, обработка имидов камфорсультама **72'** метилатом натрия или алкоксидами титана [62] дает энантиомерно обогащенные эфиры  $\alpha$ -замещенных карбоновых кислот. Гидролиз гидроксидом лития в присутствии перекиси приводит напрямую к соответствующим кислотам, а восстановление (например, под действием  $\text{LiAlH}_4$ ) – к имеющим тот же углеводородный скелет первичным спиртам (схема 22).

Рассмотрим некоторые примеры применения камфорсультама Опползера в синтезе биологически активных соединений. Первой стадией разработанного Николау с сотр. [63] полного синтеза противоракового препарата Epothilone A является алкилирование *N*-ацилсультама **70** 1-иодпент-4-еном, приводящее с количественным выходом к единственному диастереомеру сульфимида **73** (Схема 23). Реакция хорошо масштабируется и позволяет получать продукт **73** в количествах десятков граммов (> 76 г) за одну экспериментальную операцию. Последний был введен без дополнительной

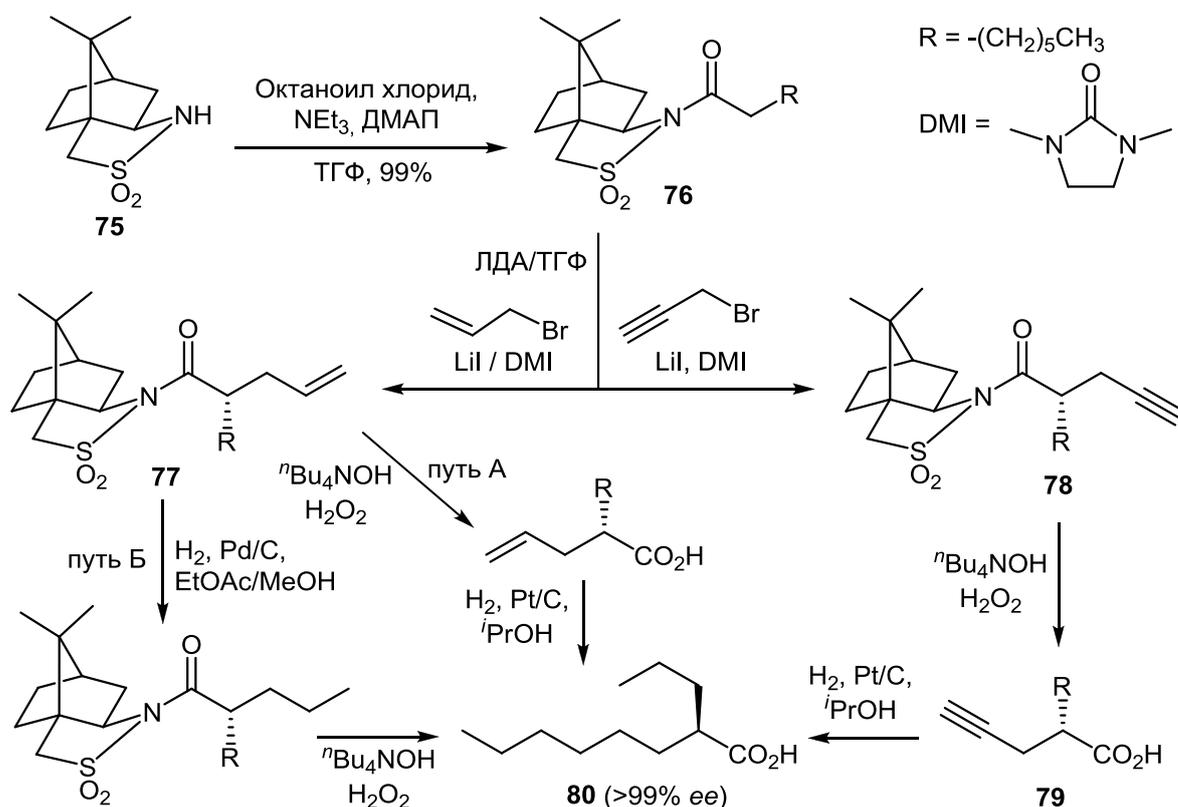
очистки в реакцию восстановления  $\text{LiAlH}_4$ , сопровождающуюся отщеплением фрагмента камфорсультама, что позволило синтезировать хиральный спирт **74** с (*S*)-конфигурацией стереоцентра (17 г, выход 60% на две стадии) – ценный синтез-блок для получения Epothilone A.



**Схема 23.** Синтез Epothilone A с использованием *N*-ацил сульфата **70**

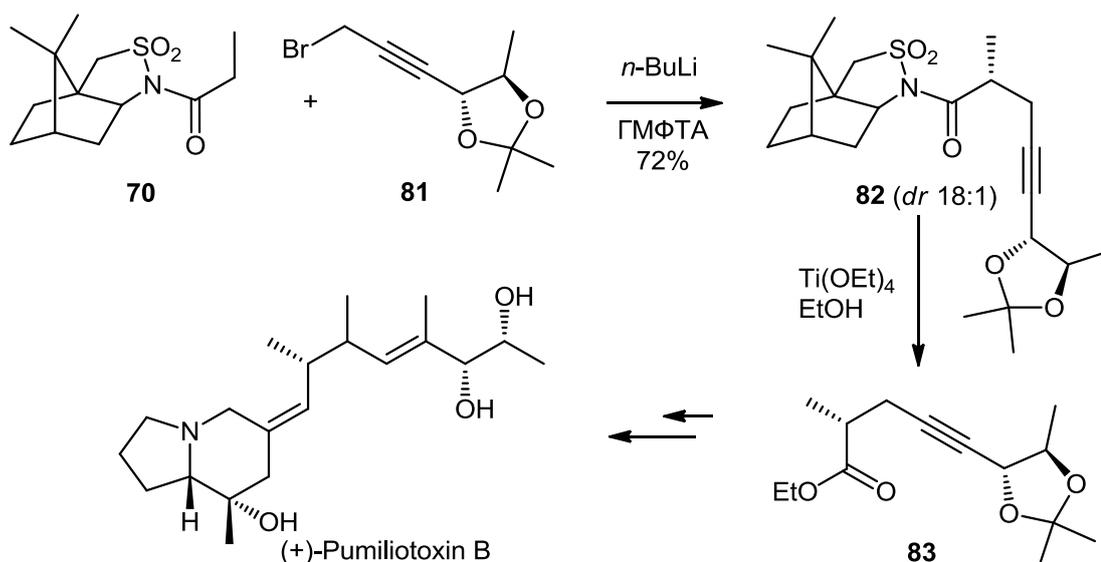
(*R*)-2-(*n*-Пропил)октановая кислота **80** (ONO 2506<sup>®</sup>), используемая для замедления развития болезни Альцгеймера, также может быть получена в граммовых количествах с использованием камфорсультама в качестве хирального индуктора [64]. *N*-Ацилсульфимид **76**, образующийся с практически количественным выходом (99%) при ацилировании (1*S*)-10,2-камфорсультама **75** октаноилхлоридом, был стереоселективно превращен в  $\alpha$ -разветвленные сульфимиды **77** и **78** под действием активированного с помощью  $\text{LiI}$  аллил- или пропаргилбромида в присутствии ЛДА в качестве основания (Схема 24). Дополнительным сольватирующим агентом в указанных реакциях алкилирования послужил 1,3-диметилимидазолин-2-он (DMI). Выходы и диастереомерная чистота очищенных с помощью кристаллизации и/или хроматографии сульфимидов **77** и **78** составили 72-83% и 97-99% *de* соответственно. Соединения **77** и **78** были преобразованы далее в искомую (*R*)-2-(*n*-пропил)октановую кислоту **80** с помощью реакций депротекции и восстановления кратной связи, последовательность которых могла быть любой (пути А и Б). Следует отметить, что авторы применили здесь новый метод гидролитического удаления камфорсультамовой вспомогательной группы под действием системы  $\text{Bu}_4\text{NOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ , что позволило смягчить условия реакции и

повысить выход продуктов. Рассмотренный метод получения хиральной кислоты **80** с энантиочистотой более 99% *ee* является хорошей альтернативой способу, основанному на использовании в качестве вспомогательного хирального индуктора (*R*)-фенилэтиламина, при котором только после пяти перекристаллизаций удавалось добиться 90% *ee* ненасыщенной кислоты (*S*)-**79** с выходом 27% [65].



**Схема 24.** Асимметрический синтез (*R*)-2-(*n*-пропил)октановой кислоты **80** с использованием камфоросультамового хирального индуктора

Хэйл с соавт. применили сультам Опползера **70** в полном синтезе природного токсина (+)-Pumiliotoxin B [66]. В данном случае алкилирующим агентом послужил функционально замещенный хиральный алкинил бромид **81**, а реакцию проводили в среде ГМФТА в присутствии *n*-BuLi (Схема 25). Продукт алкилирования **82** образовывался с выходом 72% и отличной диастереоселективностью (*dr* 18:1). Последующая депротекция **82** под действием тетраэтоксититана в кипящем этаноле дала функционализированный хиральный эфир **83**, прекурсор для синтеза целевого токсина.

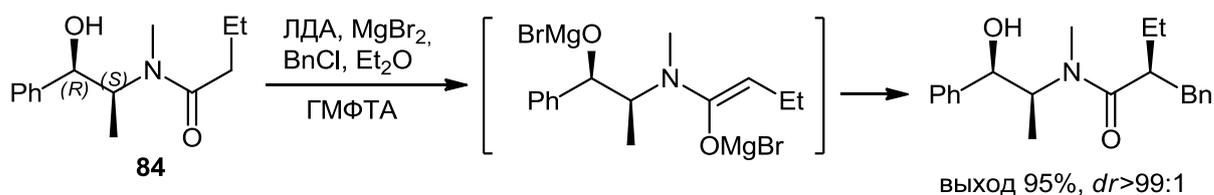


**Схема 25.** Асимметрический синтез прекурсора токсина (+)-Pumiliotoxin B

### 1.3. $\alpha$ -Алкилирование амидов карбоновых кислот, содержащих фрагменты хиральных $\beta$ -аминоспиртов

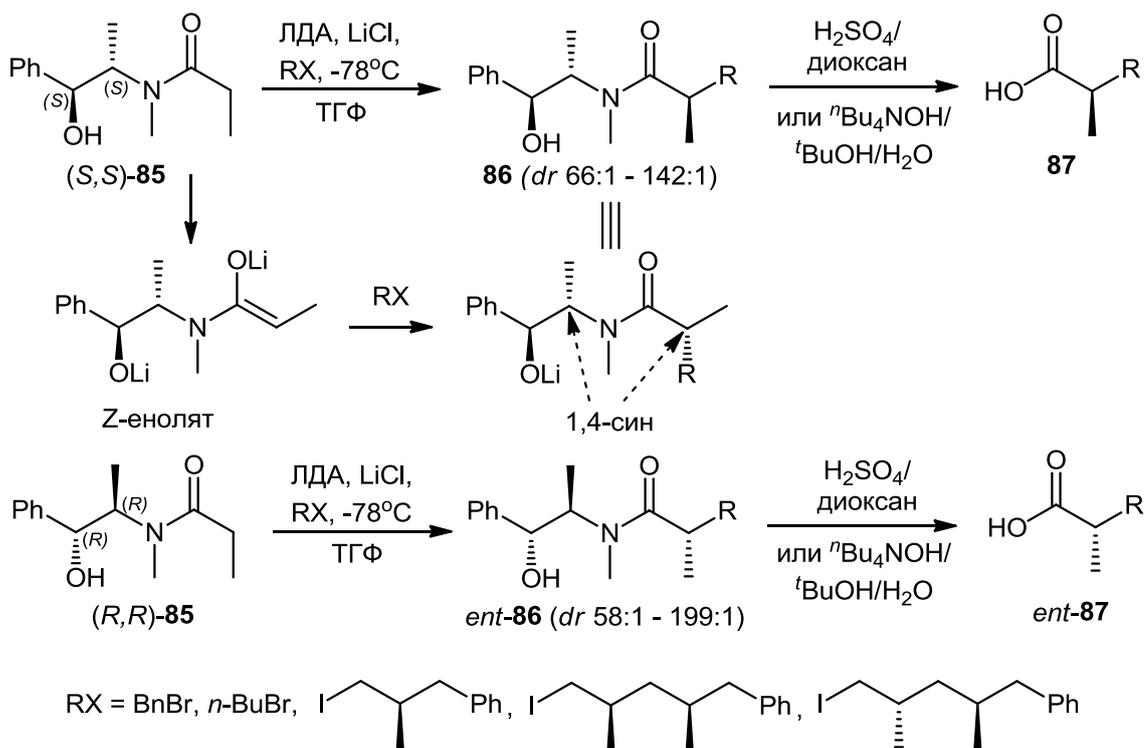
Энантиселективное  $\alpha$ -алкилирование карбоновых кислот может быть осуществлено через стадию их превращения в амиды, содержащие структурные фрагменты хиральных  $\beta$ -аминоспиртов. В данном случае под действием основания в первую очередь депротонируется гидроксильная группа, расположенная в  $\beta$ -положении к амидному атому азота. Затем второй эквивалент основания отщепляет протон от  $\alpha$ -углеродного атома при карбонильной группе. Высокая реакционная способность образующегося при этом дианионного енолята позволяет вовлекать в реакции с ним как бензил-, так и алкилгалогениды.

Ларшевеке с сотр. [67] обнаружили, что бензилирование амида *n*-бутановой кислоты **84**, содержащего структурный фрагмент эфедрина, бензилхлоридом протекает с высоким выходом и практически 100%-ной хемо- и диастереоселективностью при использовании в качестве основания системы ЛДА/ $\text{MgBr}_2$  (Схема **26**). Присутствующие в указанной системе объемные катионы  $\text{MgBr}^+$  способствуют, по мнению авторов, образованию тесной ионной пары енолят/ $\text{MgBr}^+$ , повышая таким образом селективность реакции (хотя и за счет некоторого уменьшения ее скорости).



**Схема 26.** Асимметрическое бензилирование эфедрин-амида **84**

Майерс с сотр. [68,69] показали, что эффективным стереоиндуктором в реакциях асимметрического алкилирования амида пропионовой кислоты **85** является фрагмент псевдоэфедрина. В данном случае дианион образуется при добавлении ЛДА (2 экв.) к раствору **85** в ТГФ при  $-78^\circ\text{C}$ . Чтобы повысить реакционную способность дианиона и одновременно блокировать атаку электрофила по гидроксильной группе, в систему вместе с алкилгалогенидом добавляют LiCl (6 экв.) [70,71]. В предложенных условиях в реакции алкилирования энантиомерных амидов (*S,S*)-**85** и (*R,R*)-**85** вступают различные алкилирующие агенты, в том числе  $\beta$ -разветвленные алкилйодиды (Схема 27). Исключительно высокая 1,4-*син*-стереоселективность реакции ( $dr$  до 199:1) объясняется *Z*-строением енолята. При этом продуктами алкилирования амидов (*S,S*)-**85** и (*R,R*)-**85** являются антиподы **86** и *ent*-**86**. Кислотный ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ /диоксан) или щелочной ( $\text{Bu}_4\text{NOH}/t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) гидролиз хиральных амидов **86** и *ent*-**86** дает энантиомеры кислот **87** и *ent*-**87** без существенной потери энантиочистоты.



**Схема 27.** Асимметрическое алкилирование псевдоэфедрин-амида **85**

Теодоракис с сотр. [72] использовали аналогичный подход для синтеза прекурсора **89** природного противомикробного препарата боррелидин. Алкилирующим агентом в данном случае послужил хиральный йодид **88**, который получали с помощью стереоселективного алкилирования оксазолидинона **1** бензилоксиметилхлоридом по Эвансу (выход 85%), депротекции продукта **3a** под действием  $\text{LiBH}_4$  и замещения гидроксильной группы в получаемом хиральном спирте на йод (Схема 28). Алкилирование пропиониламида псевдоэфедрина **85** йодидом **88** по Майерсу позволило стереоспецифично синтезировать искомый полифункциональный амид **89**, содержащий требуемый стереоцентр в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе, с практически количественным выходом.

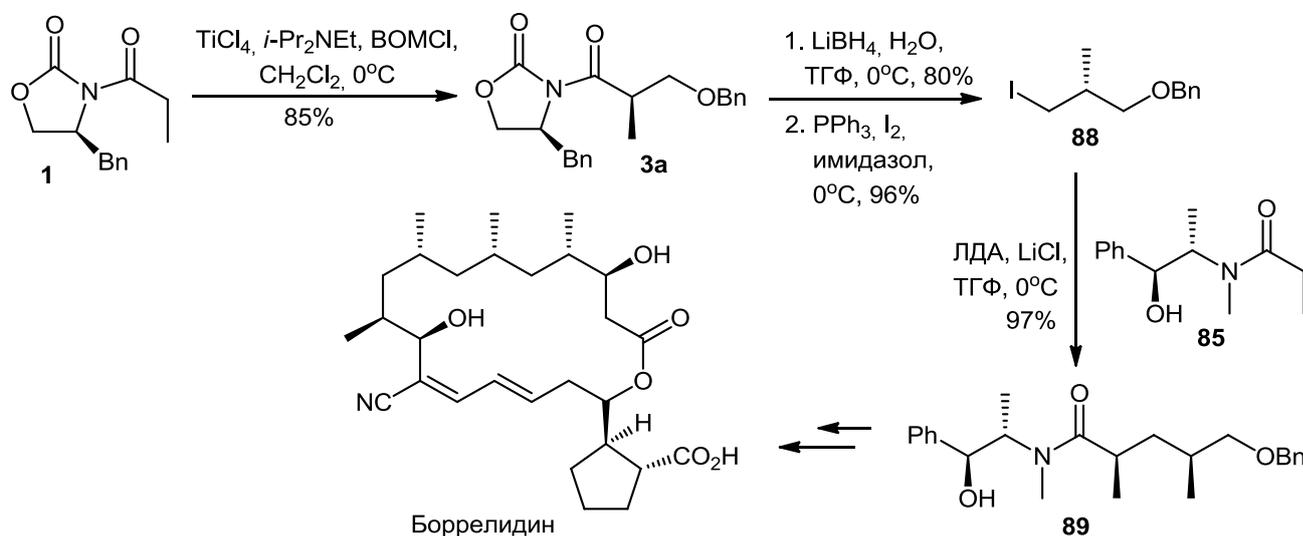


Схема 28. Синтез прекурсора **89** противомикробного препарата Боррелидин

Стратегия Майерса была применена группой Фёрстнера [73] для синтеза хирального еналя **92**, используемого для получения цитотоксичных амфидинолидов В4 и G1. Так, стереоспецифичное алкилирование псевдоэфедринамида ( $R,R$ )-**85** силилированным иодгидрином в присутствии системы  $\text{LDA/LiCl}$  дало с количественным выходом продукт **90**, который с помощью восстановительного ( $\text{BH}_3\text{NH}_3$ ) расщепления был превращен в монозащищенный диол **91**. Последний в несколько стадий преобразовали в структурный блок **92** – прекурсор амфидинолидов В4 и G1 (Схема 29).

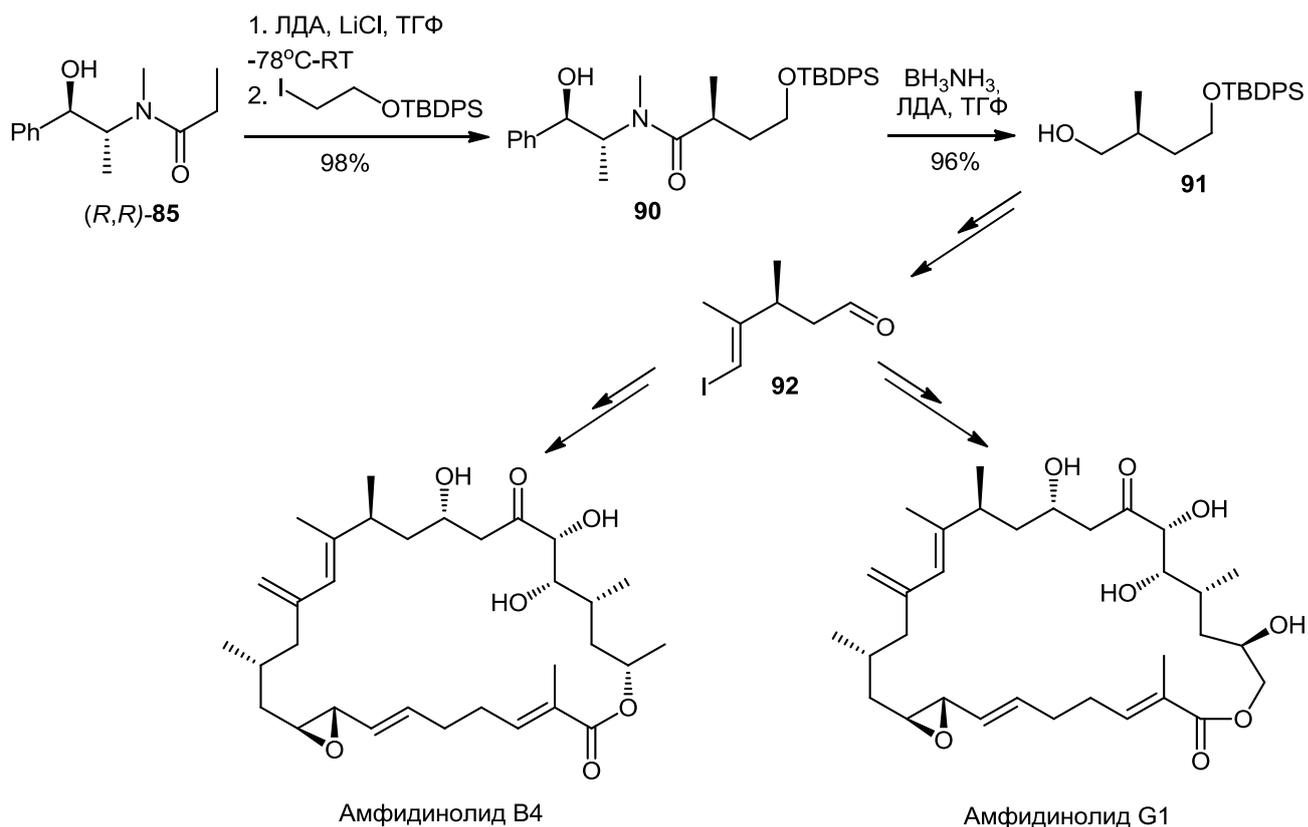
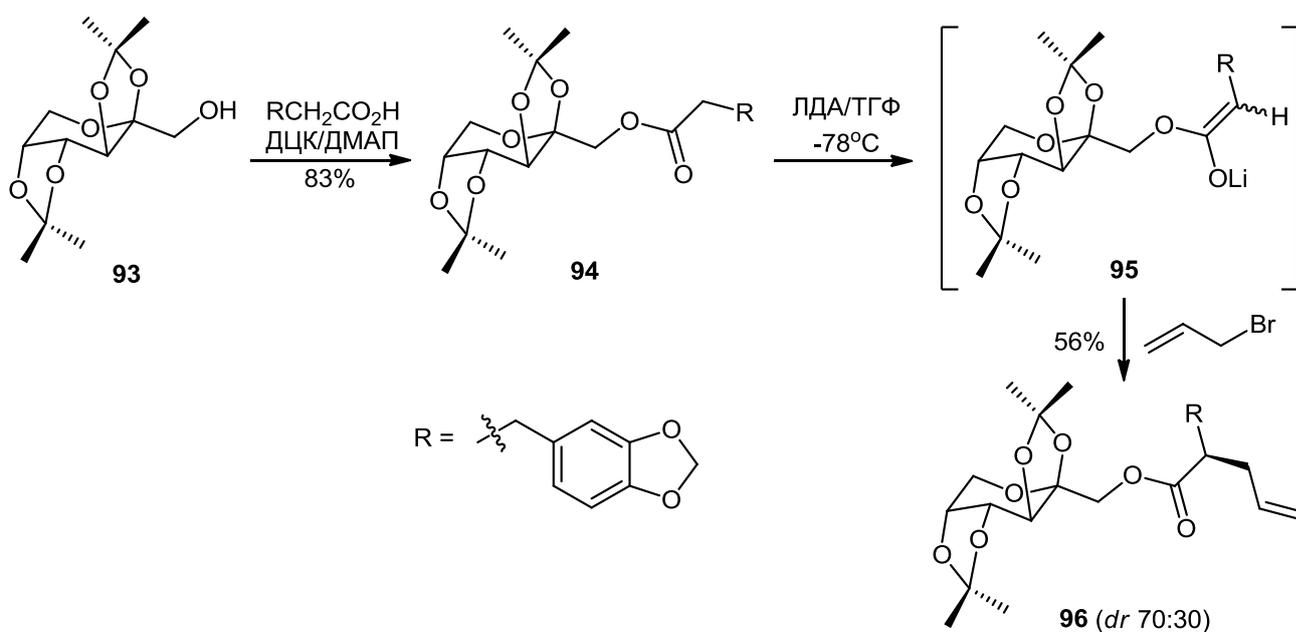


Схема 29. Синтез структурного блока **92** цитотоксических амфидинолидов В4 и G1

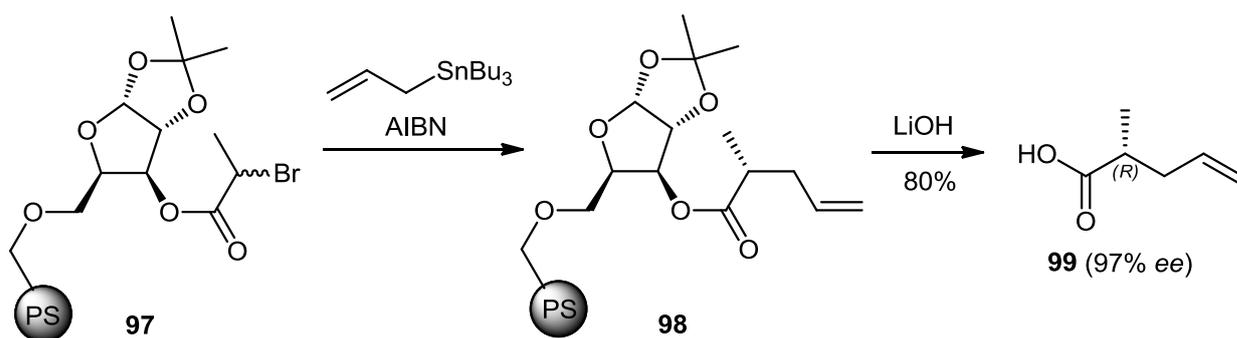
#### 1.4. $\alpha$ -Алкилирование эфиров карбоновых кислот с хиральными спиртами

Асимметрическое  $\alpha$ -алкилирование карбоновых кислот может быть в ряде случаев достигнуто путем их предварительного превращения в сложные эфиры с хиральными спиртами, которые, как и амиды, способны образовывать хиральные еноляты под действием оснований. Эффективность асимметрической индукции зависит от строения спиртовой компоненты. Так, взаимодействие сложного эфира **94**, содержащего структурный фрагмент 2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден- $\beta$ -*D*-фруктопиранозы **93**, с аллилбромидом в присутствии ЛДА привело к преимущественному образованию *S*-изомера продукта алкилирования **96**, однако диастереоселективность этой реакции была невысока (*dr* 7:3) (Схема 30). По данным авторов [74], соотношение диастереомеров совпадает с соотношением *цис/транс* енолятов **95**. Низкая стереоселективность процесса енолизации, по-видимому, объясняется удаленностью  $\alpha$ -углеродного атома от стереоиндуктора (пиранозного цикла).



**Схема 30.** Алкилирование производного  $\beta$ -D-фруктопиранозы **94**

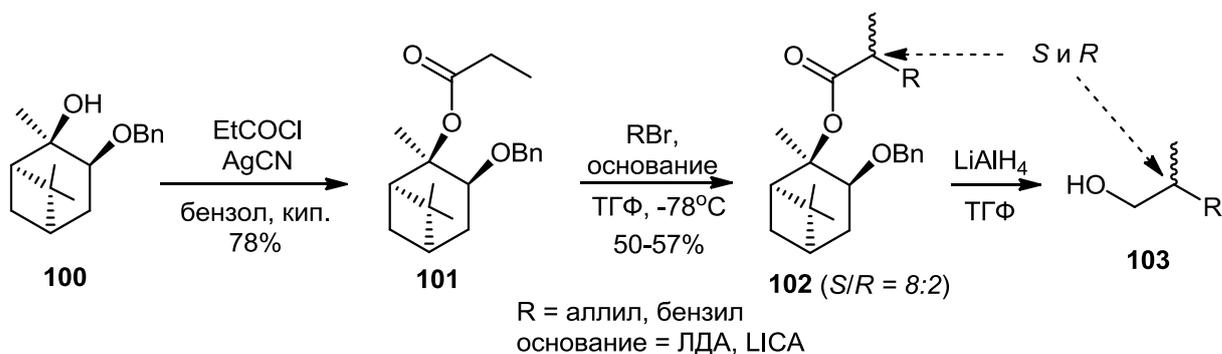
Позднее Энхольм с сотр. [75,76] показали, что иммобилизованный на полистирольной подложке рацемический 2-бромпропионат *D*-ксилозы *rac*-**97**, в котором эфирный атом кислорода непосредственно связан с фуранозным циклом, может быть десимметризован с помощью реакции асимметрического  $\alpha$ -аллилирования (в данном случае, радикального) трибутилаллилстаннаном (Схема 31). Эта реакция отличается от предыдущей высокой стереоселективностью: гидролиз сложноэфирной группы в полученном продукте **98** позволил синтезировать (*R*)-2-метилпент-4-еновую кислоту **99** с выходом 80% и энантиомерной чистотой 97% *ee*.



**Схема 31.** Асимметрическое аллилирование 2-бромпропионата *D*-ксилозы **97**

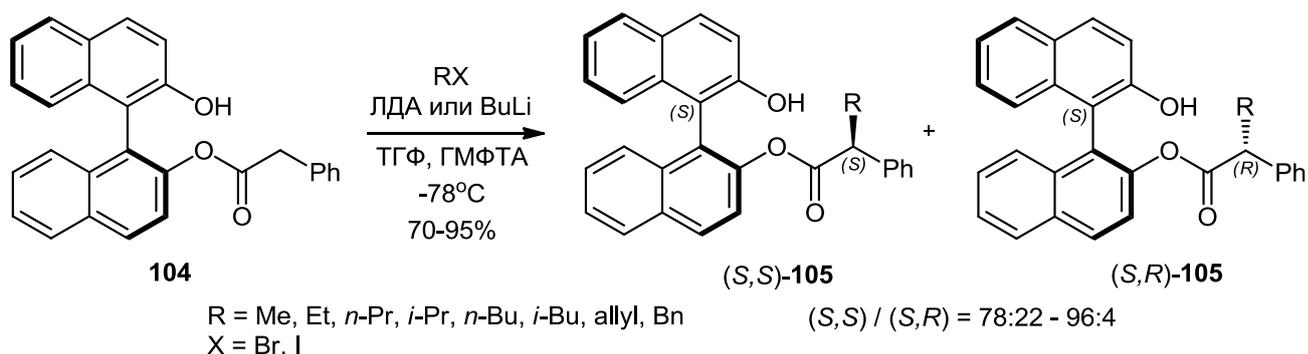
Пинеиро с соавт. [77] обнаружили, что роль стереодифференцирующей группы в реакциях алкилирования сложных эфиров могут играть фрагменты хиральных спиртов, полученных из (-)- $\alpha$ -пинена. Так, эфир **101**, образованный из пропионилхлорида и гидроксипинана **100** (Вп-защищенного продукта гидроксирования пинена), вступает в

реакции стереоселективного аллилирования и бензилирования в присутствии основания [ЛДА или LICA (изопропилциклогексиламид лития)], давая смесь диастереомеров разветвленных эфиров **102** с (*S*)- и (*R*)-конфигурацией  $\alpha$ -углеродного атома (*dr* 8:2) (Схема 32). Восстановительная депротекция продуктов **102** под действием  $\text{LiAlH}_4$  позволила синтезировать энантиомерно обогащенные спирты **103**.



**Схема 32.** Асимметрическое алкилирование сложного эфира гидроксипинана **101**

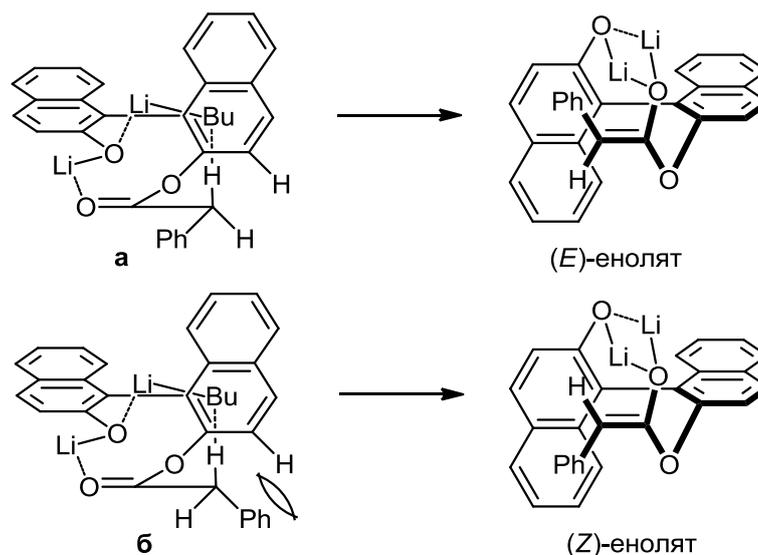
Хорошим стереоиндуктором в реакциях диастереоселективного  $\alpha$ -алкилирования производных карбоновых кислот является аксиально симметричный бинафтильный фрагмент, связанный с соответствующей кислотой с помощью сложноэфирной группы. Так, взаимодействие енолятов, полученных из моноэфира (*S*)-BINOL **104** под действием ЛДА, с алкил-, аллил- или бензилгалогенидами приводит преимущественно к продуктам алкилирования **105**, имеющим (*S*)-конфигурацию формируемого  $\alpha$ -стереоцентра [78] (Схема 33).



**Схема 33.** Асимметрическое  $\alpha$ -алкилирование (*S*)-бинафтилфенилацетата **104**

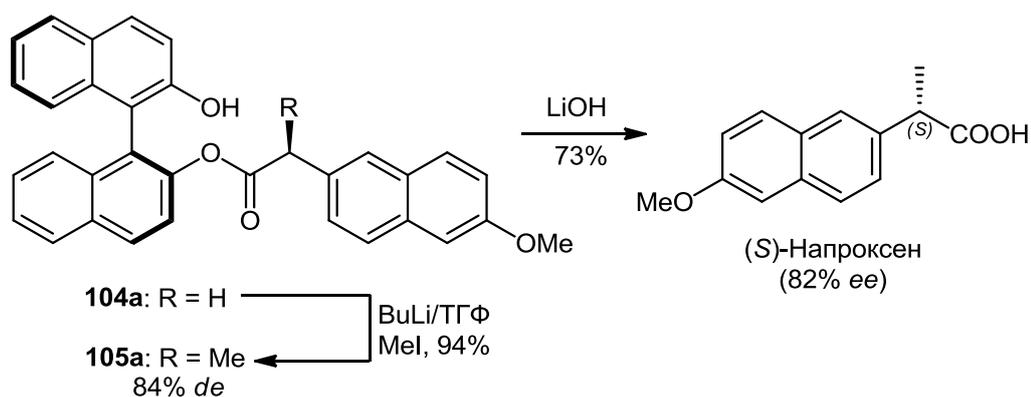
Обычно увеличение объема группы R в алкилирующем агенте улучшает стереохимический результат этой реакции. Однако даже в случае малых по размеру реагентов, например метилиодида, диастереомерный избыток продуктов **105** удается существенно повысить (с 72% до 92% *de*) при использовании в качестве основания

бутиллития, образующего с субстратом комплекс в переходном состоянии. И здесь стереохимия процесса определяется геометрией соответствующего енолята. Переходное состояние **a**, ведущее к (*E*)-еноляту, более энергетически выгодно, так как фенильная группа в нем отдалена от протонов бинольного ядра субстрата, в отличие от альтернативного переходного состояния **б**, приводящего к (*Z*)-еноляту (Схема 34). Дальнейшая *si*-face атака электрофила (*re*-направление заблокировано бинафтильным фрагментом) на (*E*)-енолят приводит к продукту, имеющему (*S,S*)-конфигурацию.



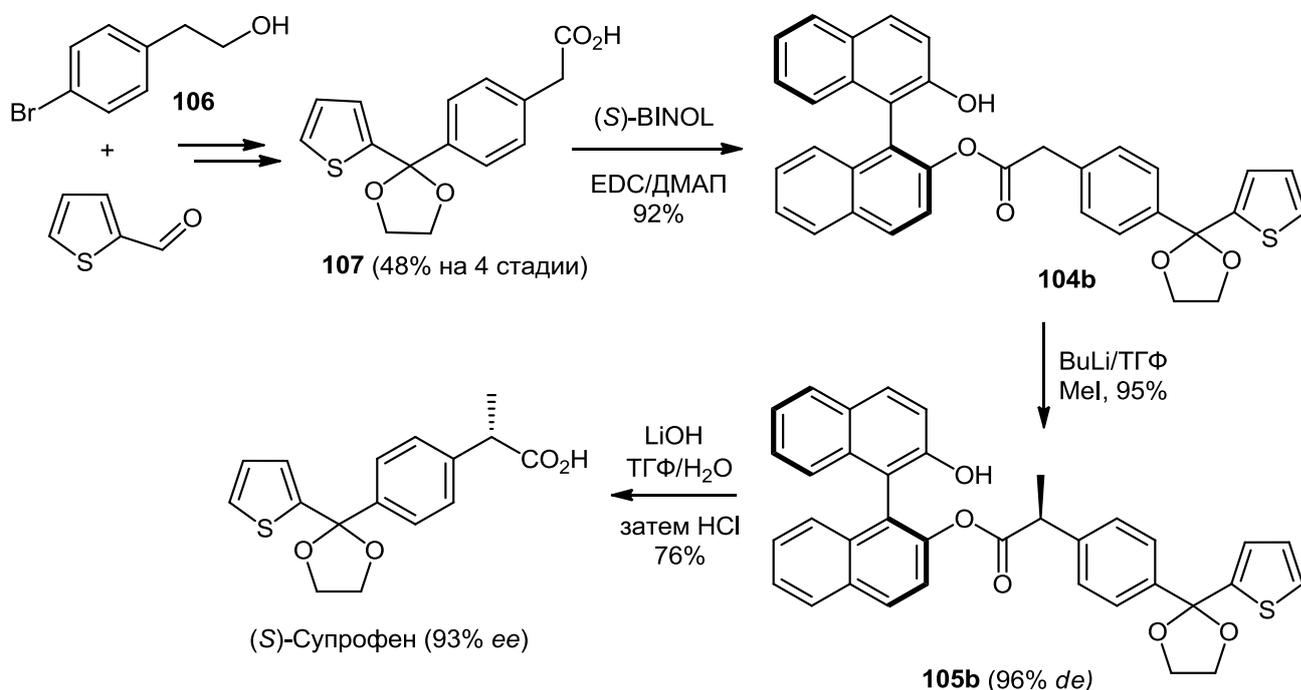
**Схема 34.** Механизм депротонирования **104** под действием BuLi и строение соответствующих енолятов

Реакция метилирования сложных эфиров BINOL открывает простой и удобный путь к получению энантимерно обогащенных 2-арилпропионовых кислот, в том числе эффективных нестероидных противовоспалительных препаратов этого ряда (напроксен, супрофен и др.). Эфир **104a**, полученный из 6-метокси-2-нафтилуксусной кислоты и (*S*)-бинола, превращается в вышеописанных условиях в метил-замещенный продукт (*S,S*)-**105a** с высоким выходом и диастереоселективностью 84% *de* [78] (Схема 35). Щелочной гидролиз (*S,S*)-**105a** дает (*S*)-напроксен с энантимерной чистотой 82% *ee*. Следует отметить, что *S*-энантимеры напроксена и его аналогов обладают большей фармакологической активностью, чем *R*-энантимеры.



**Схема 35.** Асимметрический синтез (*S*)-напроксена из эфира (*S*)-бинола **104a**

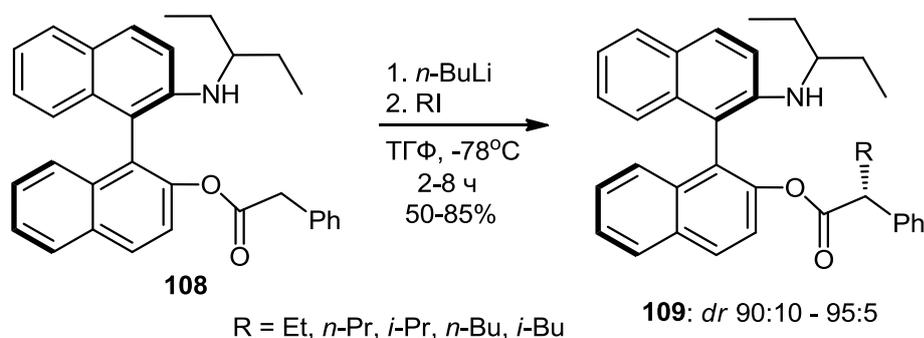
Аналогичная стратегия пригодна и для синтеза (*S*)-супрофена. Полученная в 4 стадии из 4-бромфенилэтилового спирта **106** и 2-тиофенкарбоксальдегида защищенная кетокислота **107** была превращена в сложный эфир **104b** реакцией с (*S*)-бинолом в присутствии системы EDC/ДМАП [78] (Схема 36). Промотируемая BuLi реакция эфира **104b** с MeI дала полупродукт **105b** с выходом близким к количественному и диастереоселективностью 96% *de*. Последней стадией синтеза (*S*)-супрофена явился щелочной гидролиз, сопровождающийся незначительной рацемизацией стереоцентра.



**Схема 36.** Асимметрический синтез (*S*)-супрофена из эфира (*S*)-бинола **104b**

В реакцию стереоселективного  $\alpha$ -алкилирования вступают и сложные эфиры бинафтильных спиртов, содержащие в соседнем нафтильном фрагменте вместо гидроксигруппы алкиламиногруппу. Кавамура с сотр. [79] показали, что сложные эфиры

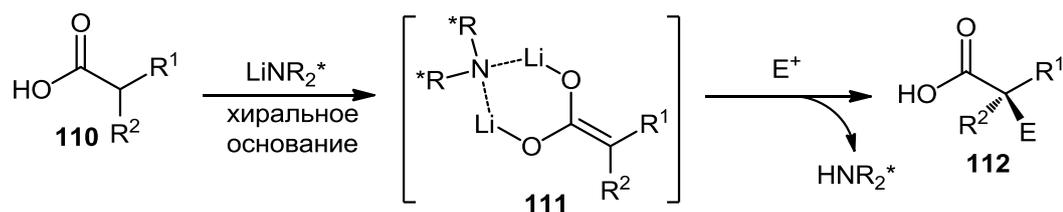
**108**, образованные (*R*)-2-[(3-пентил)амино]-2'-гидрокси-1,10-бинафтилом с фенилуксусной кислотой, взаимодействуют с алкилиодидами в присутствии *n*-BuLi, давая (*S*)-изомеры соответствующих  $\alpha$ -разветвленных эфиров **109** с достаточно высоким выходом и диастереоселективностью до 90% *de* (Схема 37). Интересно, что замена *n*-BuLi на ЛДА уменьшает скорость реакции и выход продуктов.



**Схема 37.** Стереоселективное  $\alpha$ -алкилирование сложных эфиров **108**, содержащих в бинафтильном фрагменте алкиламиногруппу

### 1.5 $\alpha$ -Алкилирование карбоновых кислот в присутствии хиральных оснований

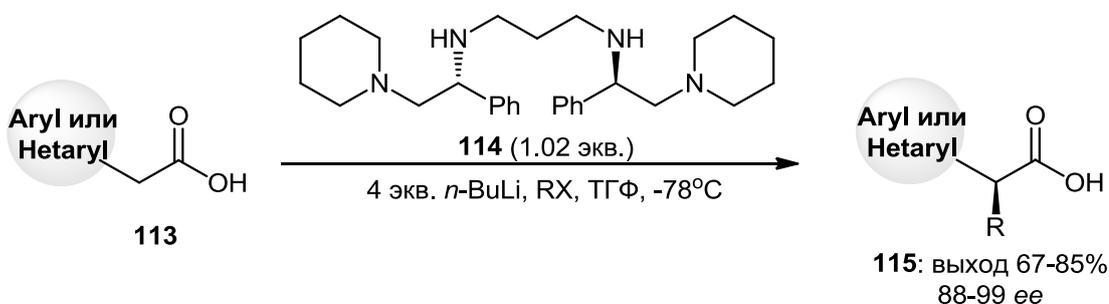
Хорошей альтернативой применению хиральных дериватизирующих агентов в реакциях стереоселективного алкилирования карбоновых кислот может служить использование в качестве стереоиндукторов хиральных амидов лития [80,81]. В данном случае механизм стереоиндукции включает превращение кислоты **110** в диенолят **111**, содержащий хиральную группу (группы) R, которая детерминирует направление атаки электрофильного реагента (Схема 38) [82].



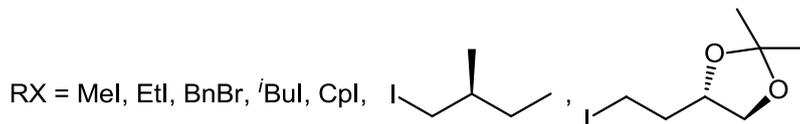
**Схема 38.** Стереоселективное  $\alpha$ -алкилирование карбоновых кислот **110** в присутствии хиральных оснований

Однако пока имеется мало данных о применении такого подхода в асимметрическом органическом синтезе. Стивала и Закариан [83] показали, что арил- и гетарилуксусные кислоты **113** вступают в реакцию стереоселективного алкилирования в присутствии C2-симметричного хирального тетрамина **114** (1.02 экв.) и бутиллития (4 экв.) в тетрагидрофуране при  $-78^\circ\text{C}$ , давая соответствующие продукты алкилирования

**115**, имеющие весьма высокую энантиомерную чистоту (до 99% *ee*, схема **39**). Реакция легко масштабируется, при этом увеличение загрузок реагентов (> 10 г) не влияет на выход продуктов **115** и энантиоселективность реакции. Кроме того, значительную часть (> 95%) ценного хирального амина **114** можно извлекать из реакционной массы и вводить в реакцию вновь.

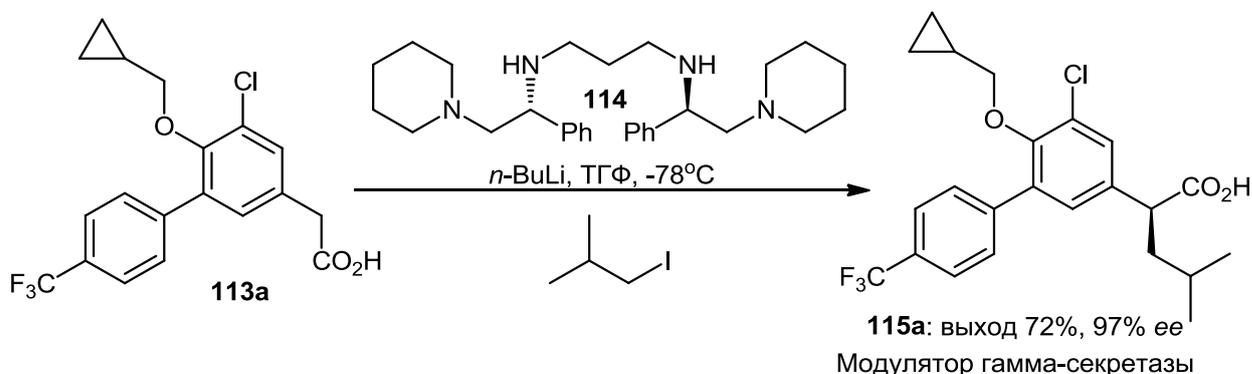


Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-diClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl;  
Hetaryl = 2-furyl, 2-thiophenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 3-benzofuranyl, 3-N(Me)indolyl;



**Схема 39.** Асимметрическое  $\alpha$ -алкилирование арил- и гетарилуксусных кислот **113** в присутствии хирального диамина **114**

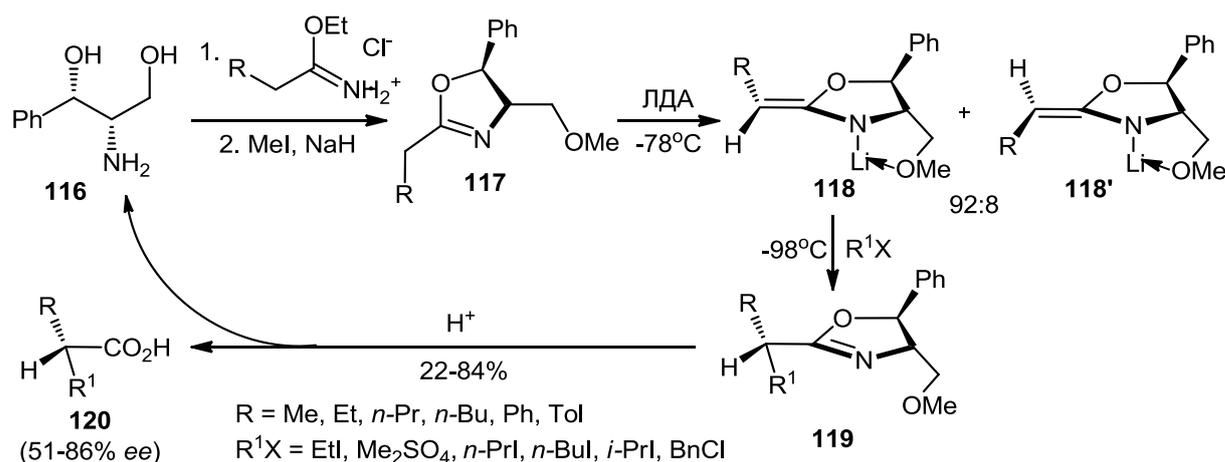
Практическая важность метода продемонстрирована синтезом модулятора гамма-секретазы **115a** – фермента, участвующего в развитии болезни Альцгеймера [84] (схема **40**). Алкилирование арилкарбоновой кислоты **113a**, получаемой в две стадии из коммерчески доступного 4-гидрокси-3-хлорфенилацетата, изобутилийодидом в приведенных выше условиях привело к целевому хиральному продукту **115a** с выходом 72% (96% в расчете на прореагировавшую кислоту **113a**) и энантиочистотой 97% *ee*.



**Схема 40.** Асимметрический синтез модулятора гамма-секретазы **115a**

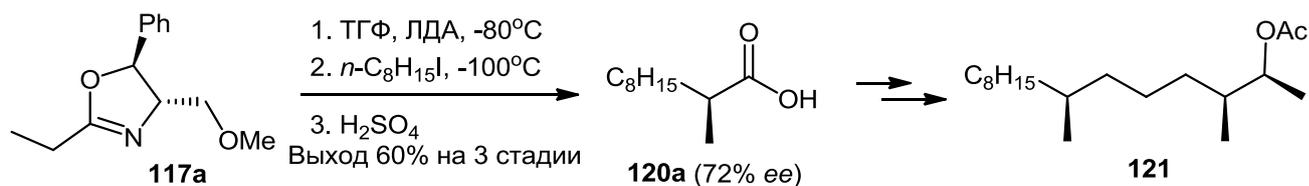
## 1.6 $\alpha$ -Алкилирование хиральных оксазолиновых производных карбоновых кислот

Диастереоселективное алкилирование производных оксазолина является одним из первых методов асимметрического синтеза энантимерно обогащенных 2-алкилзамещенных карбоновых кислот. Мейерс с сотр. [85-93] предложили использовать хиральные 2-алкилоксазолины **117**, легко получаемые из доступных 2-амино-1,3-диолюв **116**, как синтетические эквиваленты карбоновых кислот. Оказалось, что они стереоселективно металлируются под действием ЛДА, давая изомерные азаеноляты **118** и **118'** в соотношении ~92:8 (Схема 41). Электрофил  $R^1X$  атакует преобладающий литиевый хелат **118** с менее экранированной стороны, что приводит к образованию  $\alpha,\alpha$ -дизамещенного соединения **119**. Кислотный гидролиз последнего дает энантимерно обогащенные  $\alpha$ -замещенные карбоновые кислоты **120** с энантиоселективностью 51-86% *ee*. Выделяющийся при гидролизе аминокспирт **116** может быть регенерирован и вновь превращен в хиральный оксазолин **117**.



**Схема 41.** Асимметрический синтез карбоновых кислот с помощью  $\alpha$ -алкилирования хиральных оксазолиновых производных **117**

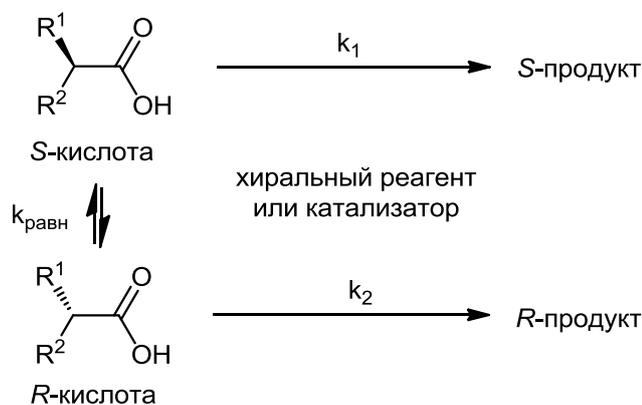
Предложенный Мейерсом метод был успешно применен для получения природного феромона **121** [94]. Алкилирование оксазолина **117a** октилйодидом и последующий кислотный гидролиз дали энантимерно обогащенную (*S*)-кислоту **120a** (72% *ee*), которая была далее преобразована в природное соединение **121** (Схема 42)



**Схема 42.** Синтез феромона **121** через стадию алкилирования оксазолина **117a**

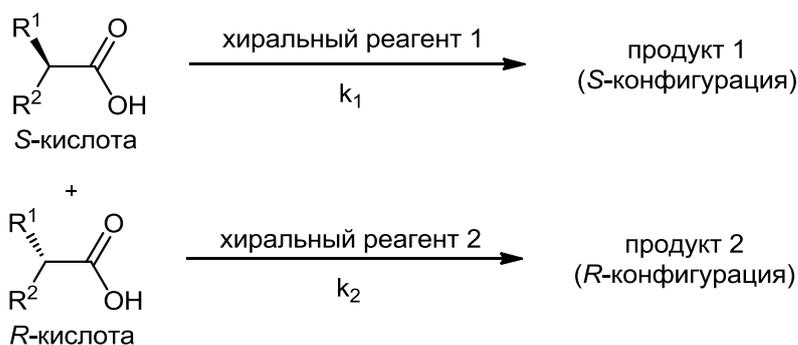
## 2 Кинетическое разделение рацемических $\alpha$ -алкилзамещенных карбоновых кислот

Классическим методом получения энантиомеров карбоновых кислот является кинетическое разделение их рацематов. Этот метод основан на том, что реакции энантиомеров с хиральным реагентом или катализатором протекают с разной скоростью. В результате в реакцию преимущественно вступает один из энантиомеров, в то время как другой остается незатронутым и постепенно накапливается в реакционной смеси. Чем больше фактор селективности  $s = k_1/k_2$ , тем эффективнее проходит кинетическое разделение (Рис. 3). Недостатком этого метода является невозможность получения продуктов с выходом более 50%. Для увеличения выхода непрореагировавший энантиомер нужно выделять из реакционной смеси, подвергать рацемизации и снова вводить в процесс кинетического разделения. Однако, если рацемизацию проводить одновременно с кинетическим разделением (так называемое, динамическое кинетическое разделение), то теоретически можно достигнуть 100%-ной конверсии и получить энантиомерно чистый продукт с выходом 100%. При этом в идеальном процессе такого типа должно соблюдаться следующее соотношение констант скоростей:  $k_{\text{равн}} > k_1 \gg k_2$ .



**Рис. 3.** Классическое и динамическое кинетическое разделение рацемических карбоновых кислот

Еще одной разновидностью метода, позволяющей значительно повысить его эффективность, является так называемое параллельное кинетическое разделение. В данном случае в систему добавляется еще один реагент, с которым взаимодействует один из образующихся энантиомеров. В результате энантиомеры исходного рацемата превращаются в различные продукты, имеющие к тому же различную абсолютную конфигурацию ключевого стереоцентра (Рис. 4).

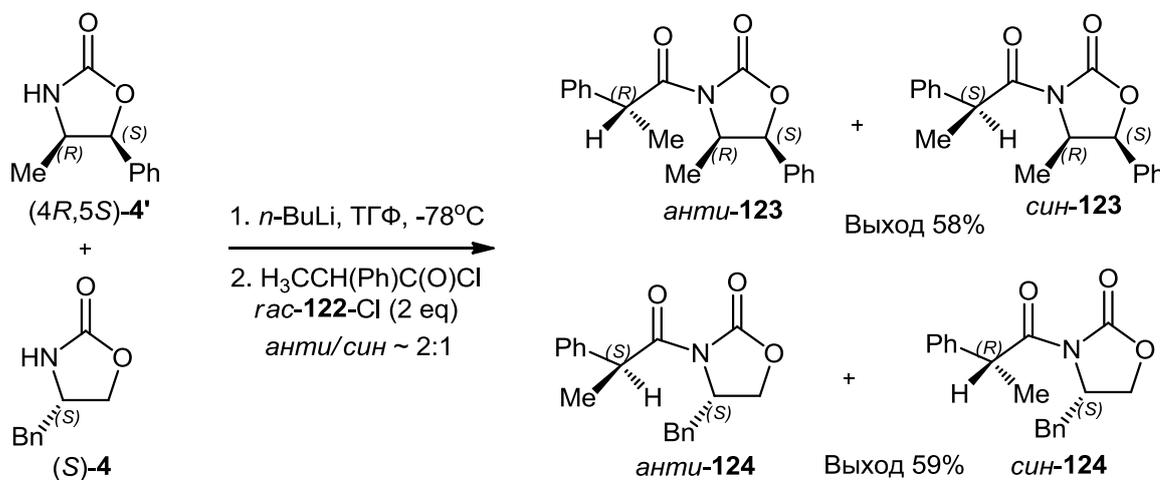


**Рис. 4** Параллельное кинетическое разделение ( $k_1 \approx k_2$ )

Процессы кинетического разделения соединений различных классов, в том числе катализируемые ферментами, обобщены в ряде обзорных статей [95-105]. В настоящем обзоре рассмотрены лишь реакции с участием рацематов  $\alpha$ -алкилзамещенных карбоновых кислот, в которых разделяющими реагентами (катализаторами) служат достаточно простые и доступные хиральные органические соединения.

## 2.1 Разделение рацематов кислот с использованием хиральных оксазолидинов

Как уже упоминалось (см. раздел 1), важным типом дериватирующих агентов являются хиральные производные оксазолидин-2-она. Эймс с соавт. [106] применили эквимольную смесь квази-энантиомерных оксазолидинонов (4*S*,5*R*)-**4'** и (4*S*)-**4** для разделения рацемической 2-фенилпропионовой кислоты **122** (2 экв.), взятой в виде хлорангидрида. В результате параллельного кинетического разделения были получены *анти*- и *син*-диастереомеры продуктов **123** и **124**, однако диастереоселективность реакций *N*-ацилирования была невысокой (*анти/син* ~ 2:1) (схема **43**).



**Схема 43.** Параллельное кинетическое разделение 2-фенилпропионовой кислоты *rac*-**122**

Значительно лучшие стереохимические результаты были достигнуты в процессах параллельного кинетического разделения пентафторфенил-2-фенилпропаноата *rac*-**122'** под действием квазиэнантиомерных оксазолидин-2-онов (*S*)-**125**/*(R)*-**126** или (*S*)-**125**/*(S)*-**127** [107]. В каждом случае образовывалось два квазидиастереомерных продукта (**128**/**129** или **128**/**130** соответственно) с отличной диастереомерной чистотой (95:5 *dr*), которые могли быть легко разделены с помощью хроматографии (схема **44**). Последующий гидролиз индивидуальных имидов **128** и **129** гидроперекисью лития дал энантиомеры 2-фенилпропионовой кислоты (*S*)-**122** и (*R*)-**122** с оптической чистотой > 98% *ee*.

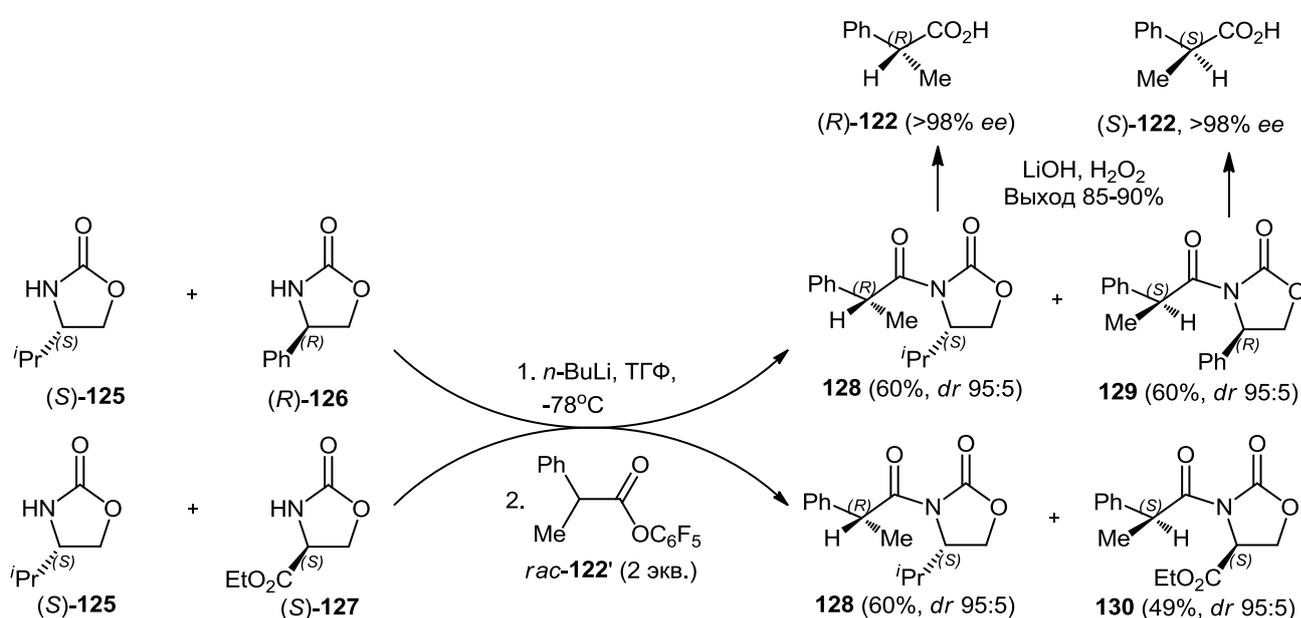


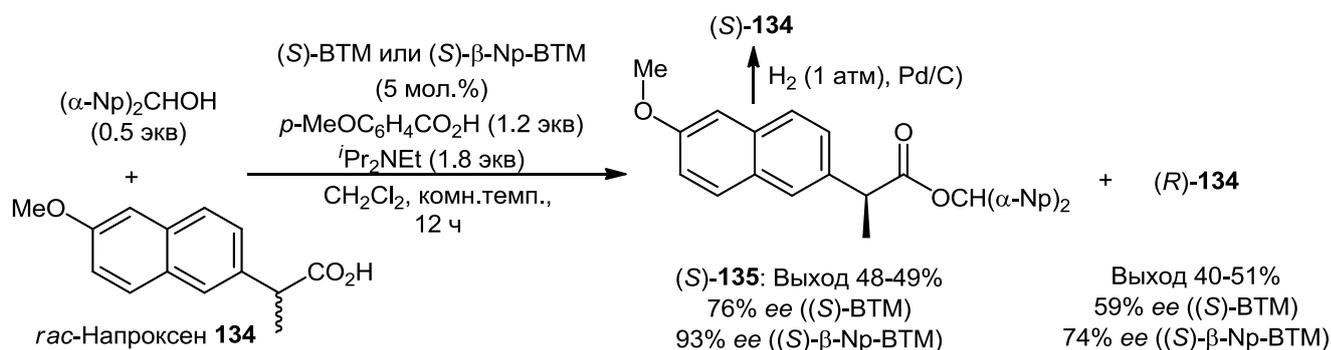
Схема 44. Параллельное кинетическое разделение 2-фенилпропаноата *rac*-**122'**

## 2.2 Каталитическое разделение рацематов кислот с использованием хиральных бензотетрамизолов

Эффективными катализаторами асимметрических реакций переэтерификации, сопровождающихся кинетическим разделением энантиомеров рацемических карбоновых кислот, оказались открытые Бирманом с сотр. [108,109] хиральные гетероциклические соединения, содержащие инкорпорированную изотиомочевинную группу, в том числе бензотетрамизол (ВТМ), гомобензотетрамизол (НВТМ) и  $\beta$ -нафтилбензотетрамизол ( $\beta$ -Np-ВТМ) (рис. 5).

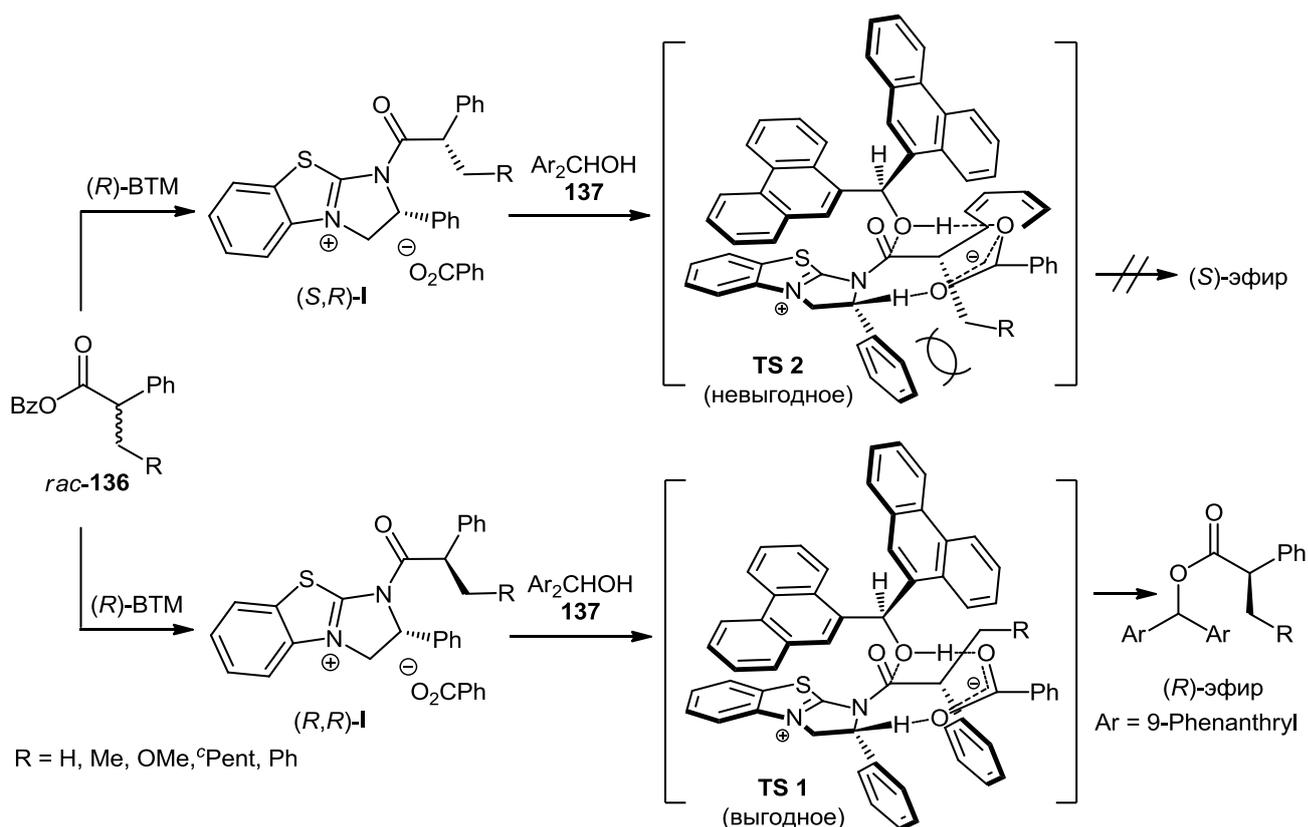


В аналогичных условиях был разделен на энантимеры рацемат противовоспалительного препарата напроксен [116]. В данном случае проблему получения наиболее активной (*S*)-формы препарата (в виде бис-( $\alpha$ -нафтил)метилового эфира (*S*)-**135**) удалось решить путем энантиоселективной (до 93% *ee*) этерификации *rac*-**134** в присутствии (*S*)-энантиомеров ВТМ или  $\beta$ -нафтилбензотетрамизола (Схема 46). Энантиомеры (*S*)-**135** а также их аналоги, содержащие бис-(9-фенантрин)метильную группу [117], были превращены в соответствующие кислоты (*S*)-**134** с помощью каталитического гидрогенолиза ( $H_2$ , Pd/C).



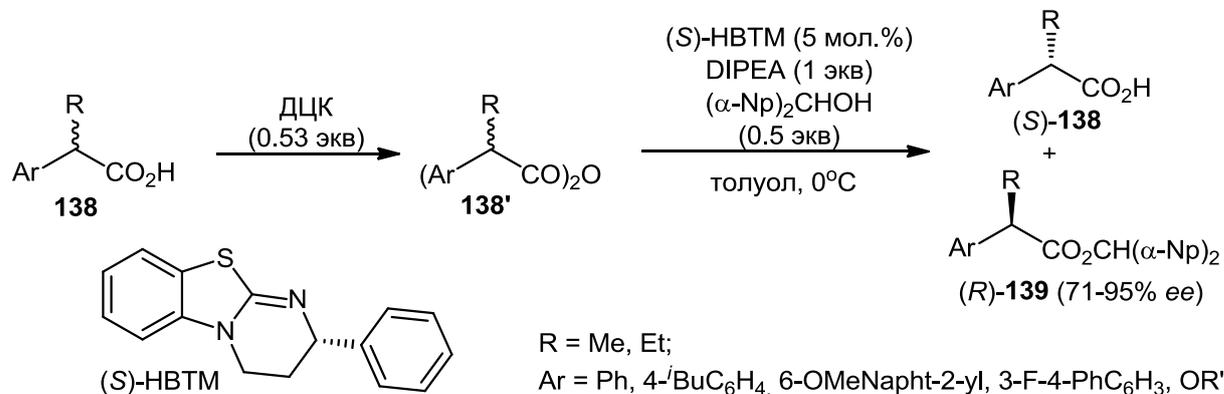
**Схема 46.** Кинетическое разделение на энантиомеры *rac*-напроксена

Квантово-химические расчеты показали [117,118], что активация смешанного ангидрида *rac*-**136** хиральным катализатором (*R*)-ВТМ, по-видимому, происходит путем образования диастереомерных цвиттерионных интермедиатов (*R,R*)-**I** и (*S,R*)-**I** с участием катализатора и реагента (Схема 47). Однако из двух диастереомеров в реакции с объемным спиртом **137** преимущественно участвует интермедиат (*R,R*)-**I**, приводящий к эфиру с (*R*)-конфигурацией хирального центра через термодинамически более выгодное переходное состояние **TS 1** ( $\delta E \sim 3.7$  ккал/моль). Более высокая энергия альтернативного переходного состояния **TS 2**, приводящего к минорному (*S*)-эфиру, вероятно связана со стерическим отталкиванием между заместителем в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе и фенильной группой бензотетрамизола.



**Схема 47.** Интермедиаты и переходные состояния катализируемой (+)-BTM реакции смешанного ангидрида **136** с бис(9-фенантрил)-метанолом **137**

Янг и Бирман [119,120] предложили использовать для кинетического разделения 2-арилалкановых кислот хиральный гомобензотетрамизол (НВТМ, см. рис. **5**) как катализатор и симметричный ангидрид **138'**, получаемый из кислоты **138**, (смесь d,l- и мезо-диастереомеров) – как активный субстрат (Схема **48**). Катализируемая (S)-НВТМ этерификация **138'** в присутствии основания (DIPEA) приводит в оптимальных условиях (толуол, 0°C) к сложным эфирам (R)-**139**, содержащим различные алкильные, арильные и арилоксигруппы, с весьма высокой энантиомерной чистотой (до 95% ee).



**Схема 48.** Кинетическое разделение симметричных ангидридов карбоновых кислот

### 2.3 Разделение рацематов кислот с использованием протонированных фосфитов или фосфорных кислот, содержащих фрагмент BINOL

Сакума и сотр. [121] установили, что BINOL-содержащий диэфир фосфорноватистой кислоты **140**, в сочетании с хлорсульфоновой кислотой, способен катализировать процессы кинетического разделения  $\alpha$ -разветвленных пренилуксусных кислот **141**. Метод основан на том, что активированные системой **140**/ $\text{HSO}_3\text{Cl}$  (*S*)-энантиомеры кислот **141**, содержащих в  $\alpha$ -положении арильную или изопропильную группу, вступают в реакцию внутримолекулярной этерификации (лактонизации) с участием удаленной двойной связи с большей скоростью, чем (*R*)-энантиомеры, давая соответствующие (*S*)-лактоны **142** с выходами до 52% и энантиоселективностью 75-98% *ee* (Схема 49). Непрореагировавшие (*R*)-энантиомеры кислот **141** также имели высокую степень энантиомерного обогащения (56-94% *ee* для соответствующих Me-эфиров (*R*)-**143**). При замене арильного/изопропильного заместителя на бензильную группу, экранирующую  $\alpha$ -положение молекулы менее эффективно, уровень стереоиндукции значительно уменьшался.

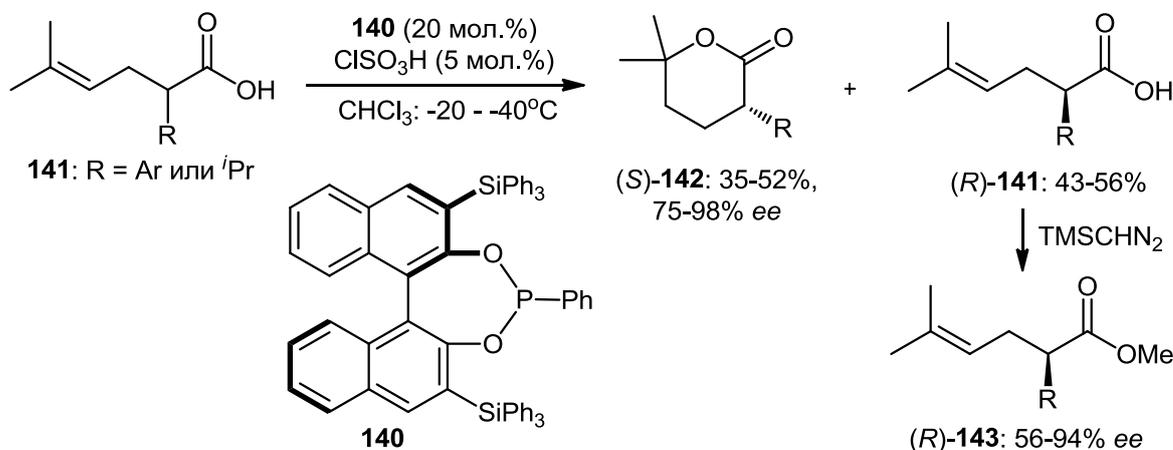
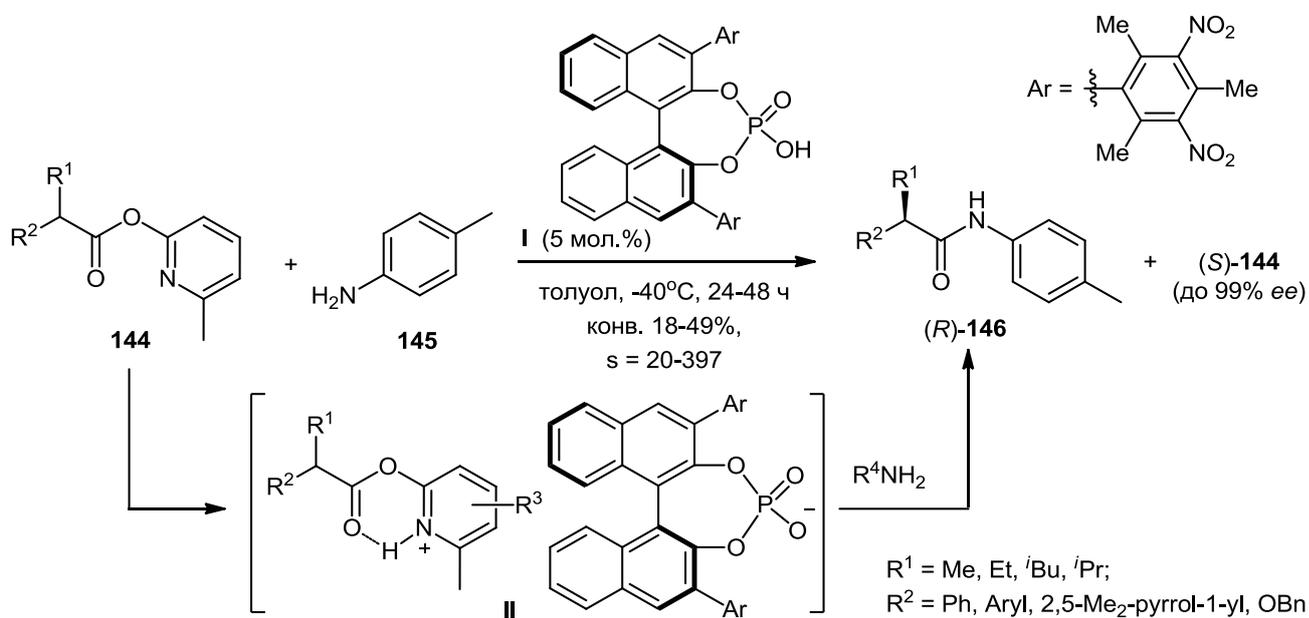


Схема 49. Кинетическое разделение пренилзамещенных карбоновых кислот **141** с помощью каталитической энантиоселективной лактонизации

Шимода и Ямамото [122] получили интересные результаты при использовании BINOL-содержащих хиральных диэфиров фосфорной кислоты в качестве катализаторов реакции асимметрического амидирования пиридиловых эфиров рацемических  $\alpha$ -разветвленных карбоновых кислот *rac*-**144**. Наиболее эффективным катализатором этой реакции оказалась кислота **I**, в присутствии которой (5 мол.%) образовывались (*R*)-энантиомеры анилидов **146** и оставались незатронутыми (*S*)-энантиомеры эфиров **144**,

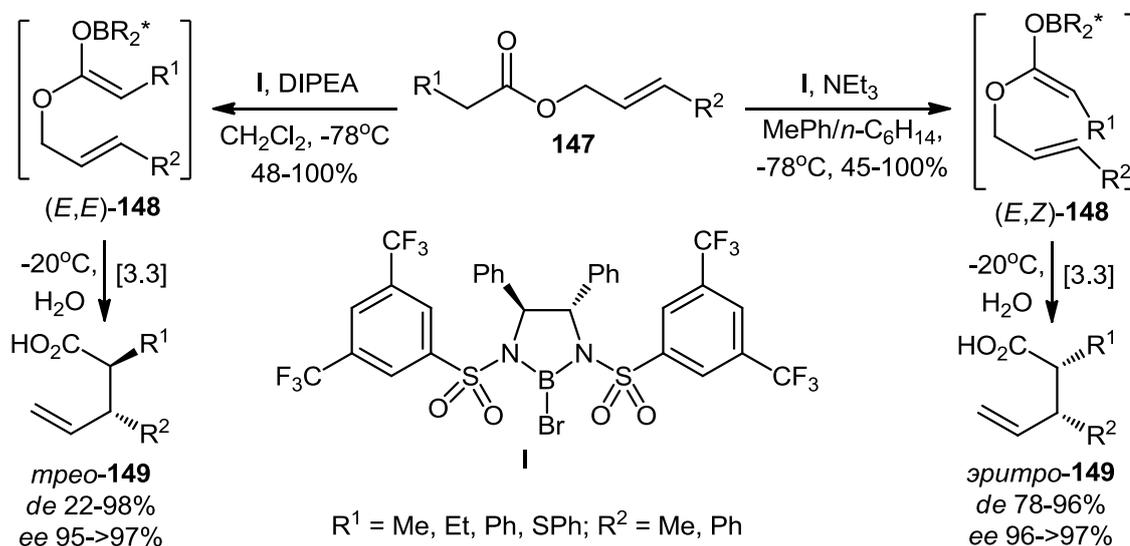
оптическая чистота которых достигала в некоторых случаях 99% *ee* (Схема 50). Максимальное значение фактора селективности кинетического разделения ( $s = 397$ ) было зафиксировано в случае субстрата **144** ( $R^1 = iPr$ ,  $R^2 = Ph$ ) при конверсии 40%. Роль хиральной кислоты Бренстеда **I**, по-видимому, состоит в стереоселективном протонировании атомов азота и кислорода субстратов **144** с образованием «диастереомерной» ионной пары **II**. Один из ионных «диастереомеров» взаимодействует с нуклеофилом **145** с большей скоростью, чем второй, давая энантиомерно обогащенный амид (*R*)-**146**. При этом непрореагировавший эфир **144** постепенно обогащается энантиомером, имеющим (*S*)-конфигурацию  $\alpha$ -углеродного атома. Важно, что как амиды (*R*)-**146**, так и эфиры (*S*)-**144** являются ценными прекурсорами для получения хиральных биологически активных веществ.



**Схема 50.** Энантиоселективное амидирование пиридиловых эфиров  $\alpha$ -разветвленных карбоновых кислот **144**

### 3 Перегруппировки углеродного скелета карбоновых кислот

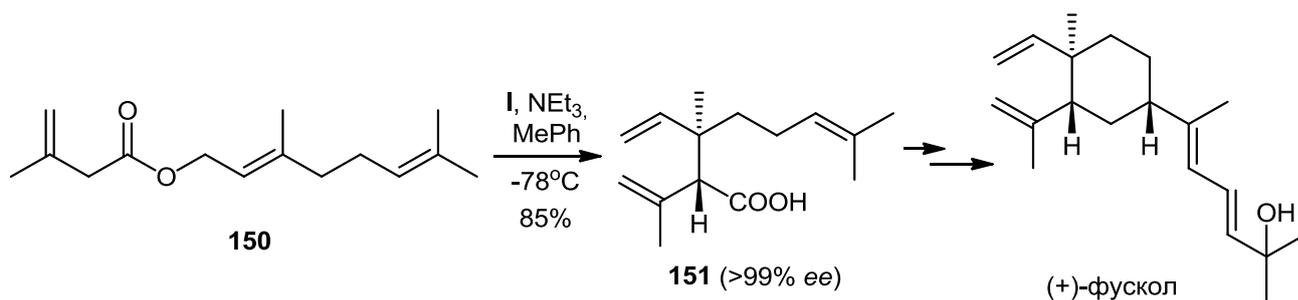
В ряде случаев энантиомерно обогащенные  $\alpha$ -алкилзамещенные производные карбоновых кислот образуются в результате перегруппировок карбоновых кислот, не содержащих заместителя в  $\alpha$ -положении. К таким перегруппировкам относится, в частности, переециклическая перегруппировка Кляйзена с использованием хирального субстрата, реагента или катализатора [123-125]. Кори и сотр. впервые осуществили энантиоселективный вариант перегруппировки Ирландия-Кляйзена [126] под действием хирального борного реагента **I** [127]. Сложные эфиры **147** были превращены в еноляты **148**, имеющие (*E,E*)- или (*E,Z*)-конфигурацию двойных связей в зависимости от типа используемого основания (DIPEA или NEt<sub>3</sub>) (Схема 51). Последние постепенно (-20°C, 14 дней) перегруппировывались в *трео*- или *эритро*-изомеры  $\gamma,\delta$ -ненасыщенных карбоновых кислот **149** соответственно. В случае соединений **148**, содержащих фрагменты кротилового или коричневого спиртов ( $R^2 = \text{Me, Ph}$ ), перегруппировка отличалась высокой диастерео- и энантиоселективностью (95-97% *ee*). Энантиоселективность реакций с участием аллиловых эфиров **148** ( $R^2 = \text{H}$ ) была несколько ниже (77-84% *ee*).



**Схема 51.** Энантиоселективная перегруппировка Ирландия-Кляйзена под действием хирального борного реагента **I**

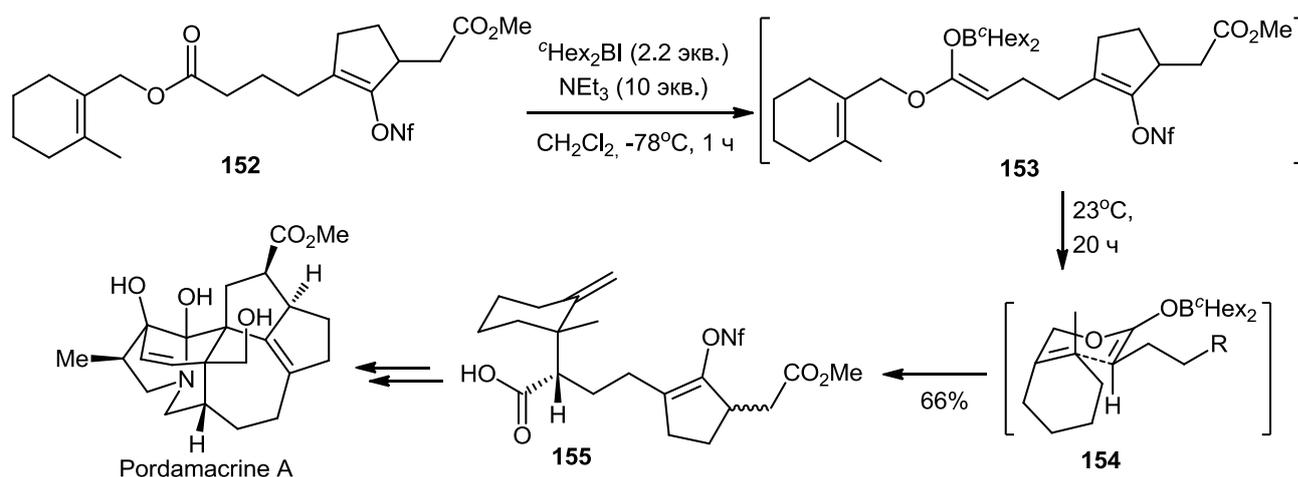
Позднее [128] данный подход был успешно применен к синтезу прекурсора противовоспалительного средства (+)-фускол (Схема 52). Обработка ненасыщенного эфира **150**, содержащего в спиртовой части геранильную группу, хиральным бромбораном **I** в присутствии триэтиламина привела к продукту перегруппировки **151** с

хорошим выходом и энантиочистотой >99% *ee*. Последний был преобразован в энантиомерно чистый лекарственный препарат.



**Схема 52.** Асимметрический синтез (+)-фускола

Недавно Сейзерт и Феррейра [129] разработали метод синтеза природного алкалоида Pordamacrine A, содержащегося в листьях Волчелистника крупноножкового (*Daphniphyllum macropodum*), одной из ключевых стадий которого является асимметрическая перегруппировка эфира **152** (Схема 53). В присутствии описанного ранее Брауном и Ганианом [130,131] дициклогексилйодборана в сочетании с триэтиламином соединение **152** было селективно превращено в *Z*-енолят **153** в дихлорметане при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Последний стереоселективно перегруппировывался в карбоновую кислоту **155** (20 ч, комн. темп.) – предшественник целевого алкалоида, через энергетически выгодное переходное состояние типа «кресло» **154**.



**Схема 53.** Формальный синтез алкалоида Pordamacrine A

#### 4 Заключение литературного обзора

Таким образом, согласно имеющимся на сегодняшний день литературным данным, эффективными способами формирования хиральности в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе являются: кинетическое разделение и диастереостереоселективное  $\alpha$ -алкилирование производных карбоновых кислот, содержащих энантимерно чистые вспомогательные группы (в частности, на основе оксазолидин-2-она и БИНОЛа), хроматографическое разделение получаемых таким образом диастереомеров и их расщепление (депротекция) с выделением энантимерно обогащенных кислот. Однако эти подходы крайне редко используют для получения энантимеров кислот изопреноидного ряда. Наряду с рассмотренными в обзоре подходами к формированию хиральности, основанными на введении и последующем удалении вспомогательных хиральных групп, существует еще один (оставшийся, вследствие обилия информации, за рамками настоящего обзора) способ асимметрического синтеза, включающий использование уже содержащихся в молекуле стереоцентров в качестве хиральных индукторов для формирования новых стереоцентров (так называемый субстратно-контролируемый асимметрический синтез [24]). Применительно к синтезу аналогов  $\alpha$ -разветвленных ациклических изопреноидных кислот, таким способом может быть предварительное создание стереогенного центра в  $\beta$ -положении к сложноэфирной группе (например, с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля) и последующие  $\alpha$ -диастереоселективные превращения полученных энантимерно обогащенных продуктов. Однако и этот способ ранее не применялся для синтеза оптических антиподов  $\alpha$ -разветвленных ациклических изопреноидных кислот и лекарственных препаратов на их основе.

В связи с этим, задачей диссертационной работы стала разработка методов асимметрического синтеза энантимерно обогащенных  $\alpha,\alpha$ -дизамещенных кислот изопреноидного ряда, в том числе ранозаживляющих препаратов цигерол и метапрогерол или их аналогов из доступных предшественников с использованием хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов.

## II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 1. Кинетическое разделение рацемической (*E,Z*)-5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты (*E/Z* ~3:1) с помощью (*S*)- и (*R*)-энантимеров 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BINOL)

(*E,Z*)-5,9-Диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновая кислота (**1**) является активным компонентом ранозаживляющего препарата, разработанного в середине прошлого века в ИОХ АН СССР (ныне ИОХ РАН) и выпускавшегося фармацевтической промышленностью в виде рацемата под торговой маркой «Цигерол» [132-134]. Основным сырьем для препарата являлся природный линалоол, из которого получали смесь геранил- и нерилхлоридов, различающихся конфигурацией двойной связи в положении 2 изопреноидной цепи. Последующий синтез через малоновые эфиры **3** давал *rac*-**1** (цигерол), представляющий собой смесь рацемических *E,Z* изомеров (*E/Z* ~ 3:1). Ключевой стадией здесь является алкилирование циклогексилмалоната **2**. Ранее эту реакцию вели в системах Na-толуол [132], NaN-ДМФА [134] или NaOEt-EtOH [134] с выходами до 65%. Мы модифицировали методику синтеза *rac*-**1**, проведя алкилирование в условиях межфазного катализа в системе KOH-ДМФА-ТЭБА-Cl (хлорид триэтилбензиламмония), в результате чего выход **3** удалось поднять до 86% в расчете на вступивший в реакцию циклогексилмалонат **2**. Последующие стадии щелочного гидролиза и термического декарбоксилирования (150°C) проводили в одном реакторе без очистки промежуточной дикислоты, что значительно упростило методику синтеза рацемической кислоты (Схема 1).

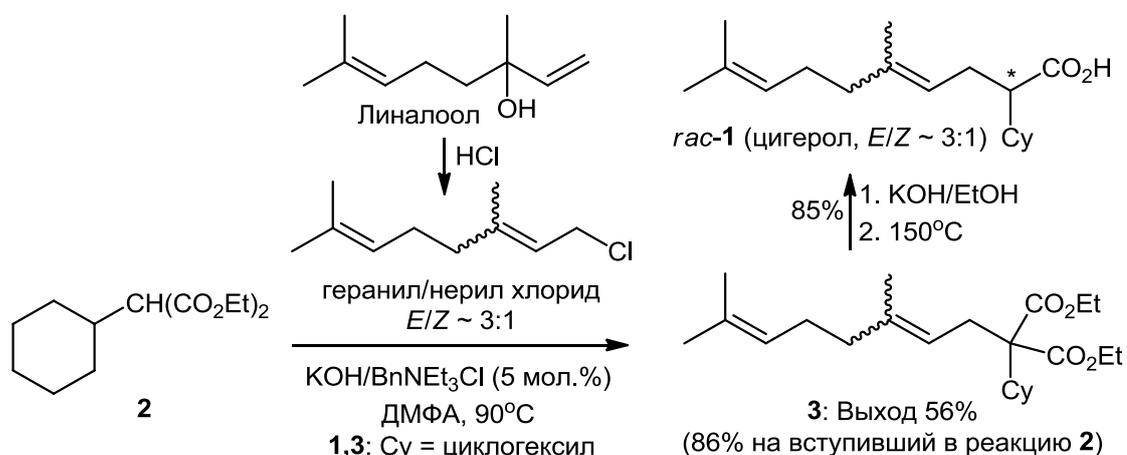


Схема 1

В качестве одного из подходов для разделения полученного рацемического цигерола на энантиомеры мы применили метод кинетического разделения, полагая, что скорость взаимодействия энантиомеров *rac-1* с хиральным реагентом может быть различной. В качестве вспомогательного хирального агента был выбран 1,1'-бинафтил-2,2'-диол (BINOL), так как мы ожидали, что значительный объем бинафтильного фрагмента улучшит диастереоселективность реакции этерификации *rac-1*. Реакции этерификации хиральными спиртами или рацемическими спиртами в присутствии хиральных катализаторов широко используют для десимметризации циклических ангидридов *мезо*-дикарбоновых кислот [97,100,102,135]. Однако, примеры кинетического разделения таким путем монокарбоновых кислот в основном ограничиваются реакциями с участием  $\alpha$ -арилзамещенных карбоновых кислот (рассмотрены во 2 разделе литературного обзора).

Мы провели реакции этерификации геометрически неоднородного *rac-1* (*E/Z* ~ 3:1) под действием рацемического спирта BINOL, а также под действием его (*S*)- или (*R*)-энантиомеров в присутствии ДЦК (дициклогексилкарбодиимид) и ДМАП (диметиламинопиридин). Оказалось, что даже при использовании двух эквивалентов кислоты, в реакции участвует лишь одна из присутствующих в молекуле BINOL гидроксильных групп, давая моноэфир **4**, содержащий стереоцентр в  $\alpha$ -положении к сложноэфирной группе. В отличие от реакции с участием рацемического спирта BINOL, в соответствующих реакциях (*S*)- и (*R*)-энантиомеров BINOL преимущественно образовывался один из двух возможных диастереомеров, то есть происходило кинетическое разделение. При этом в эфире **4'**, полученном из (*S*)-BINOL, соотношение диастереомеров составляло 10:90, а в эфире **4''**, полученном из (*R*)-BINOL – 87:13 (данные ВЭЖХ) (Схема 2).

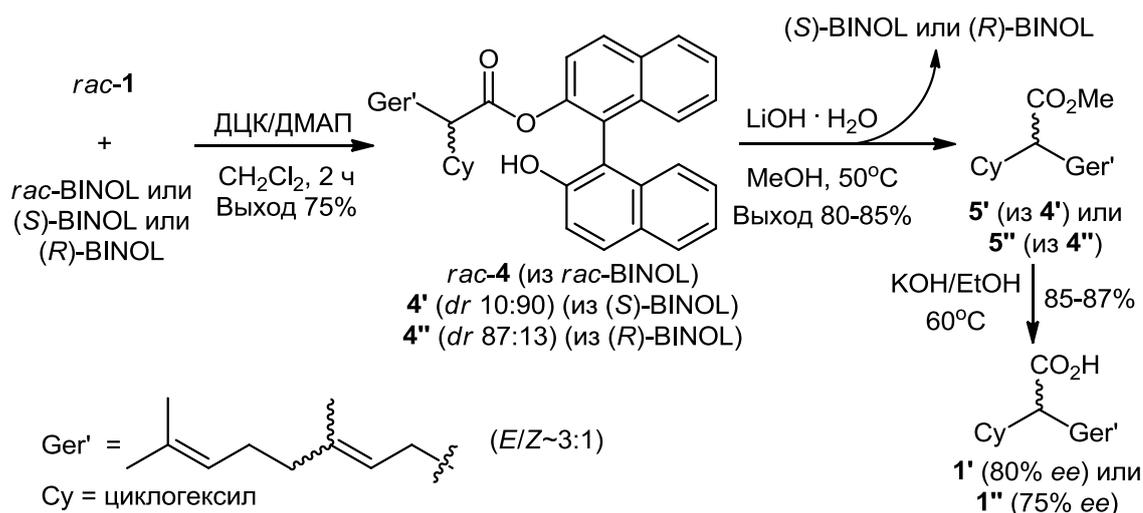


Схема 2

Дальнейшая синтетическая последовательность, включающая переэтерификацию эфиров  $4'$  и  $4''$  под действием  $LiOH$  в метаноле и последующий гидролиз метиловых эфиров  $5'$  и  $5''$ , привела к обогащенным цигеролам ( $E/Z \sim 3:1$ )  $1'$  и  $1''$  с энантиомерной чистотой 80% и 75% ee соответственно. Таким образом, была доказана принципиальная возможность получения (*S*)- и (*R*)-энантиомеров (до 80% ee) препарата «цигерол» путем кинетического разделения рацемата хиральным спиртом БИНОЛ.

К сожалению, неоднородность геометрического состава полученных соединений (присутствие *E* и *Z*-изомеров) не позволяет оценить влияние пространственного строения изомеров цигерола на их фармакологические свойства. Кроме того, она существенно затрудняет определение абсолютной конфигурации стереоцентра в полученных обогащенных изопреноидных кислотах  $1'$  и  $1''$ .

Для определения общности предложенного метода мы синтезировали по аналогичной схеме пренилзамещенный аналог цигерола – рацемическую 5-метил-2-циклогексилгекс-4-еновую кислоту  $rac-7$  (Схема 3).

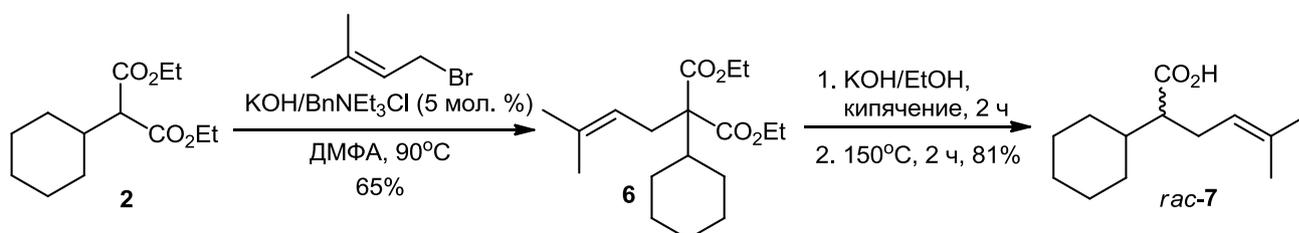


Схема 3

Оказалось, что в результате реакции  $rac-7$  (2 экв.) с (*S*)-БИНОЛом наряду с моноэфиром  $8$  с выходом 15% образуется бис-продукт  $9$  (Схема 4). Кинетическое

разделение в данном случае прошло менее эффективно – соотношение диастереомеров в смеси эфиров бинола **8** составляло всего 6:4.

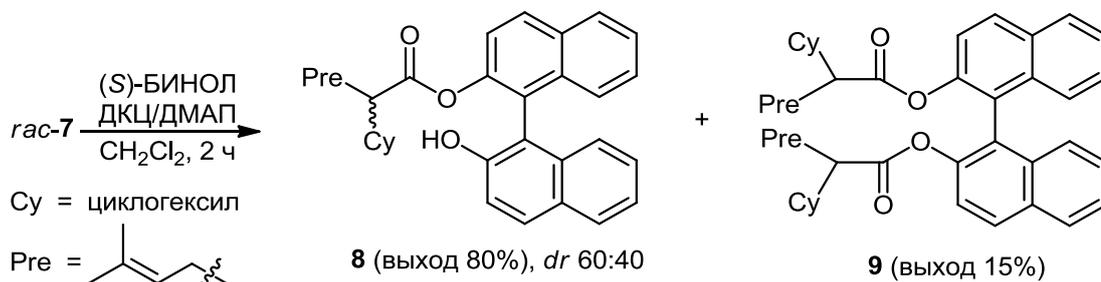


Схема 4

Мы попытались повысить уровень стереоиндукции реакции этерификации, проводя ее в присутствии катализаторов – третичных хиральных аминов, являющихся эффективными переносчиками ацильной группы [136-138]. Для этой цели в несколько стадий из *L*-пролина был синтезирован органокатализатор **10**. Однако взаимодействие хлорангидрида кислоты **7** с (*S*)-БИНОЛом в присутствии данного катализатора не привело к изменению диастереомерного состава полученной смеси эфиров **8** (Схема 5).

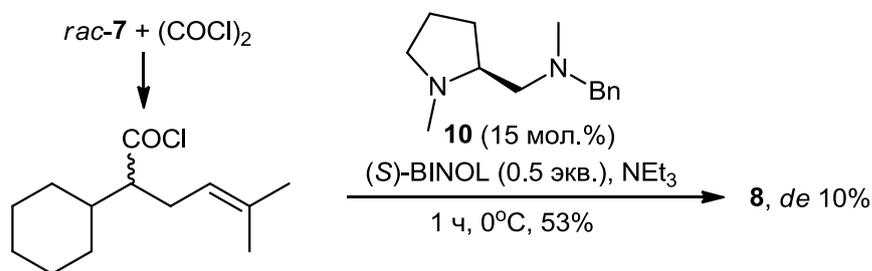
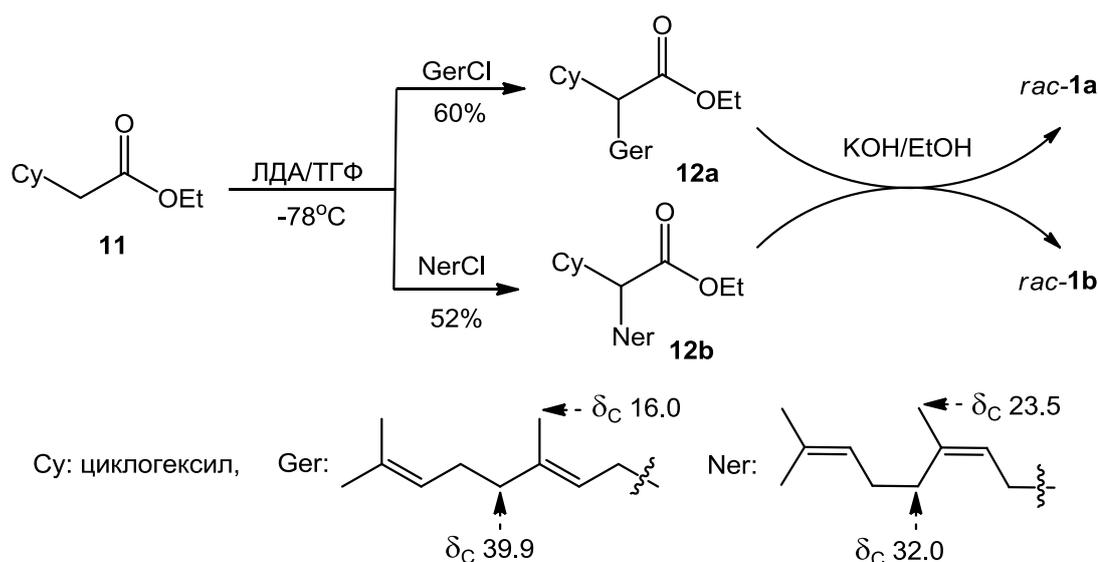


Схема 5

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что, по-видимому, наличие длинной углеводородной цепочки в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе исходной рацемической кислоты (*rac-1*) способствует ее кинетическому разделению на энантиомеры путем этерификации с бинолом. В то же время ключевым стереодискриминирующим фактором и, одновременно, фактором, затрудняющим изучение свойств обогащенных препаратов, здесь может оказаться присутствие *E*- и *Z*-форм двойной связи в исходной кислоте *rac-1*.

## 2. Синтез *E*- и *Z*-изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты и их разделение на энантиомеры с помощью (*R*)-BINOL

Для получения конфигурационно чистых *E*- и *Z*-изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты мы решили использовать в качестве алкилирующих агентов галоидпроизводные гераниола и нерола со строго фиксированной конфигурацией двойной связи. Кроме того, мы модифицировали методику синтеза кислоты **1** таким образом, чтобы исключить проводимую в жестких условиях (150°C) стадию термического декарбоксилирования, которая могла привести к *E/Z* изомеризации двойной связи в изопреноидной цепи [139]. В качестве исходного субстрата был выбран этиловый эфир циклогексилуксусной кислоты **11**. Алкилирование последнего геранил- или нерилхлоридом в присутствии в качестве основания диизопропиламида лития (ЛДА) при -78°C дало *E*- и *Z*-изомеры **12a** и **12b**, которые с помощью щелочного гидролиза были превращены в соответствующие рацемические кислоты *rac*-**1a** и *rac*-**1b** (Схема 6). Привносимая алкилирующими агентами *E*- и *Z*-конфигурация двойной связи в изопреноидной цепи сохраняется в продуктах *rac*-**1a** и *rac*-**1b**, что подтверждается их спектрами ЯМР на атомах углерода, в которых положение сигналов C<sup>6</sup> (39.9 ppm (**1a**) и 32.0 ppm (**1b**)) и C<sup>Me</sup> (16.0 (**1a**) и 23.5 (**1b**)) хорошо коррелирует с соответствующими данными для геранилхлорида ( $\delta_{C^6}$  39.5,  $\delta_{Me}$  16.1) и нерилхлорида ( $\delta_{C^6}$  31.9,  $\delta_{Me}$  23.4) [140].



Для получения энантиомеров соединений **1a** и **1b** мы решили использовать рассмотренный выше подход, оказавшийся полезным для получения их энантиомерно обогащенной смеси (~3:1). Однако, к нашему удивлению, реакция конфигурационно чистых кислот *rac-1a* (*E*-) и *rac-1b* (*Z*-) с (*R*)-BINOL шла нестереоселективно, давая соответствующие диастереомерные продукты этерификации (*R,S*)-**13a**/*(R,R)*-**13a** и (*R,S*)-**13b**/*(R,R)*-**13b** в соотношении 1:1 (Схема 7). Тем не менее, нам удалось разделить смесь *Z*-эфиров (*R,S*)-**13b** и (*R,R*)-**13b** на индивидуальные компоненты (*dr* 90:10 и 95:5 соответственно) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Их щелочной гидролиз привел к соответствующим энантиомерно обогащенным кислотам (*S*)-**1b** и (*R*)-**1b**. К сожалению, оптическая чистота продуктов (по данным ВЭЖХ анализа соответствующих динитрофениловых эфиров) не превышала 64-67% *ee*, что свидетельствует о частичной рацемизации стереоцентра в ходе переэтерификации ( $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ) и последующего гидролиза метиловых эфиров. Разделить на индивидуальные компоненты смесь диастереомерных эфиров (*R,S*)-**13a**/*(R,R)*-**13a**, содержащих геранильные фрагменты с *E*-конфигурацией интернальной двойной связи, варьируя компоненты хроматографической системы (носитель и/или элюент), нам не удалось.

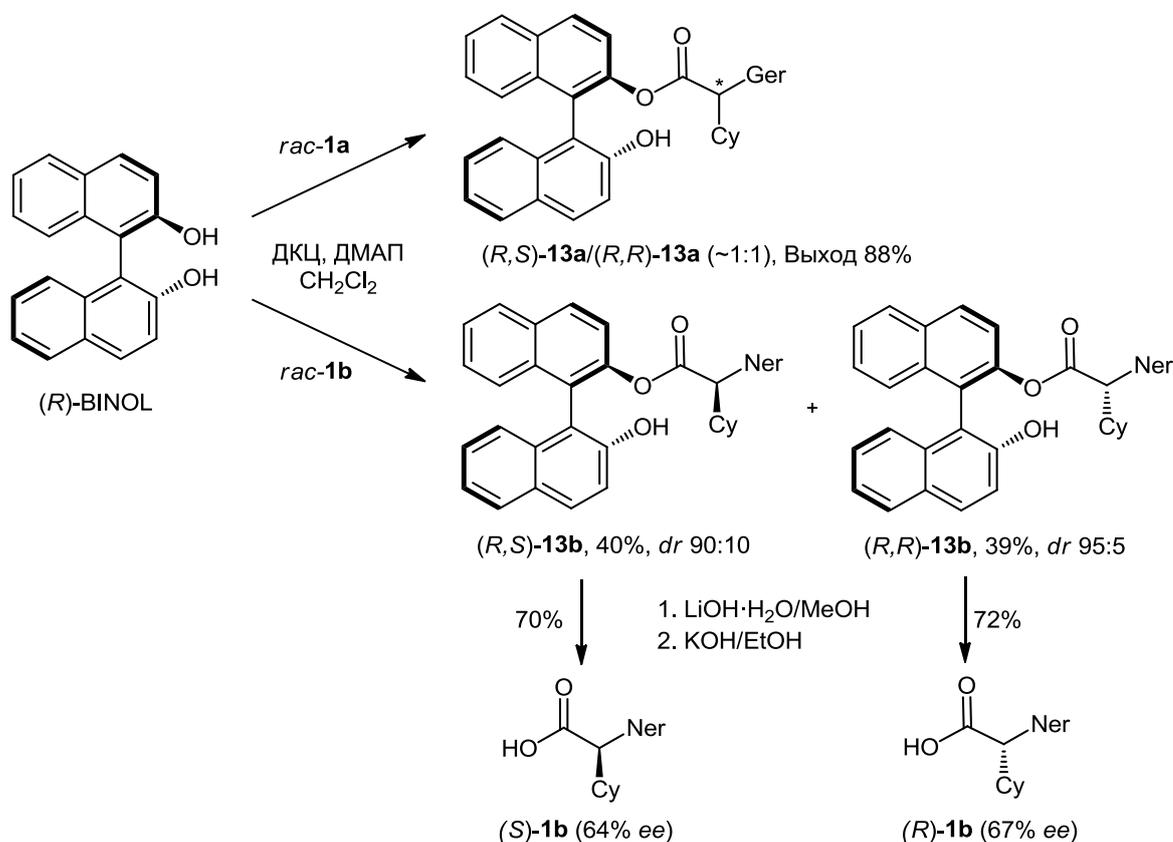


Схема 7

### 3. Стереоселективное $\alpha$ -алкилирование производных оксазолидин-2-она как возможный подход к получению энантиомерно обогащенных образцов цигерола и метапрогерола

Одним из возможных методов синтеза обогащенных образцов цигерола и метапрогерола является метод асимметрического  $\alpha$ -алкилирования производных карбоновых кислот, основанный на использовании вспомогательных хиральных дериватирующих агентов. В качестве стереоиндуктора, исходя из анализа литературных данных (см. раздел 1 литературного обзора), мы выбрали (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-он **14**, который легко может быть получен в 3 стадии из природного фенилаланина (Схема 8). Взаимодействие (*S*)-**14** с хлорангидридом циклогексилуксусной кислоты **15** привело к хиральному аддукту (*S*)-**16**. *анти*-Алкилированием по Эвансу последнего геранилгалогенидом мы надеялись напрямую получить прекурсор (*S*)-цигерола **18**. Однако, несмотря на использование различных оснований (диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития или натрия), геранилхлорида или геранилбромид в качестве алкилирующих агентов, а также варьирование температурного режима реакции, в реакции образовывались лишь следовые количества продукта **18** (данные  $^1\text{H}$  ЯМР спектров реакционной массы). Однако нам удалось получить продукт стереоселективного алкилирования субстрата (*S*)-**16** менее стерически затрудненным пренилбромидом. Хотя максимальный выход *анти*-продукта (*S,S*)-**17** в оптимальных условиях (использование ЛДА в качестве основания) составил только 30%, диастереоселективность реакции была очень высокой (*dr* 98:2 *анти/син*).

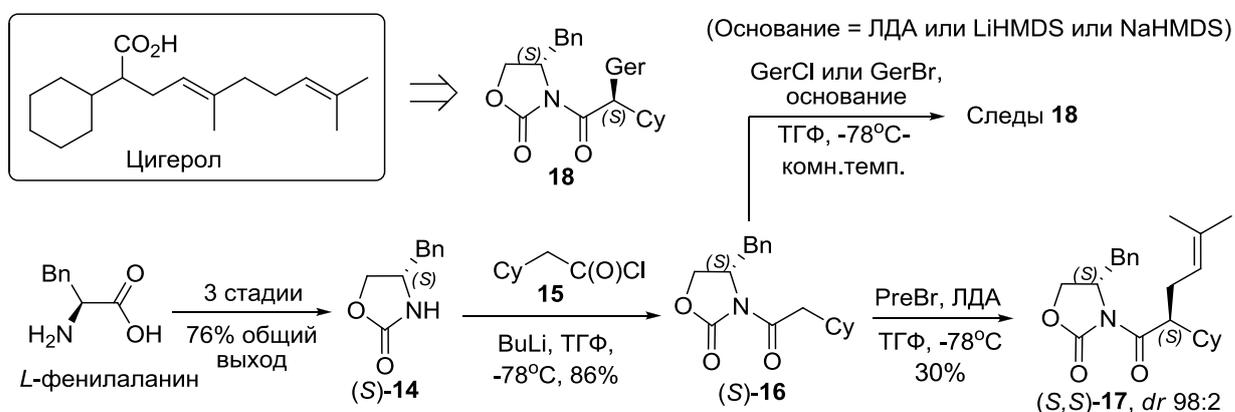
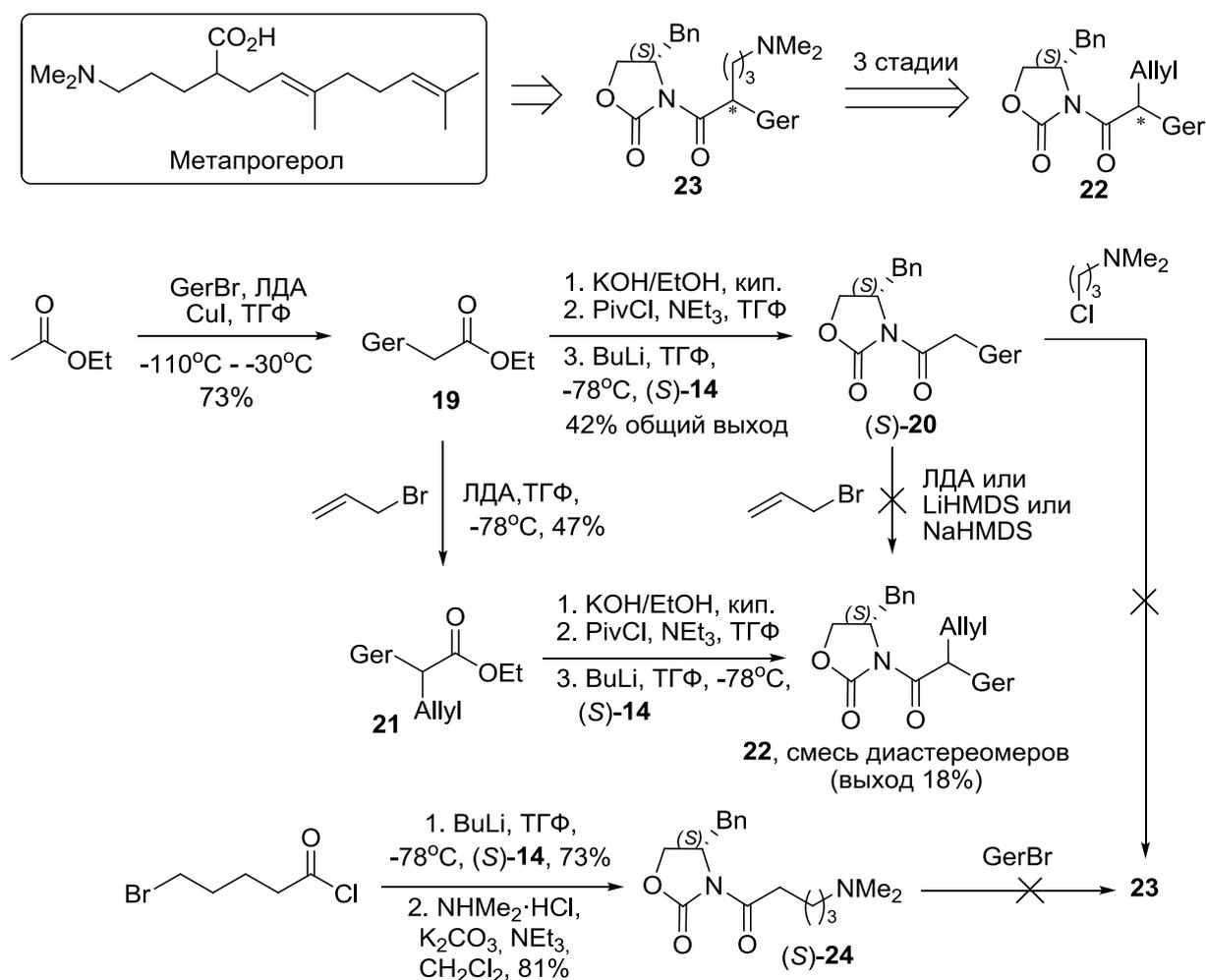


Схема 8

Попытки получить обогащенный метапрогерол путем *анти*-алкилирования по Эвансу хиральных субстратов (*S*)-**20** и (*S*)-**24** диметиламинопропилхлоридом и геранилбромидом соответственно также оказались нерезультативны (Схема 9). В связи с этим мы попытались разработать альтернативную схему синтеза прекурсора метапрогерола **23**, через имид  $\alpha$ -аллилзамещенной геранилуксусной кислоты **22**, включающую трехстадийную синтетическую последовательность реакций гидроборирования терминальной двойной связи аллильного заместителя, последующего окисления и аминирования альдегидной группы. Однако, несмотря на описанный в литературе (см. раздел I, схема 4) пример *анти*-аллилирования (*R*)-имида геранилуксусной кислоты [32], нам не удалось получить продукт (*S,S*)-**22** из (*S*)-**20** и аллилбромида в присутствии различных оснований.



При этом из реакционной смеси выделяли лишь исходный имид **20** и продукты его гидролиза - геранилуксусную кислоту и хиральный оксазолидин-2-он (*S*)-**14**. Соединение **22** было синтезировано в виде смеси диастереомеров взаимодействием смешанного ангидрида  $\alpha$ -аллил, $\alpha$ -геранилуксусной кислоты с хиральным оксазолидиноном (*S*)-**14** в присутствии бутиллития. Однако, поскольку сумарный выход полученного таким путем **22** не превышал 18%, от альтернативной схемы синтеза прекурсора метапрогерола **23** решено было отказаться.

В целом, в ходе выполнения этой части работы нам не удалось синтезировать энантиомеры цигерола и метапрогерола с помощью стереоселективного  $\alpha$ -алкилирования соответствующих имидов оксазолидинона (*S*)-**14** по Эвансу. Однако мы обнаружили, что смесь диастереомерных имидов оксазолидинона **22**, содержащих геранильную группу может быть легко разделена на индивидуальные компоненты с помощью хроматографии. Это позволило скорректировать подход к получению геометрически однородных энантиомеров цигерола, включив в него хроматографическое разделение диастереомерных имидов оксазолидин-2-она, содержащих фрагменты  $\alpha$ -замещенной изопреноидной кислоты с *E*- или *Z*-конфигурацией двойной связи.

#### 4. Разделение на энантиомеры *E*- и *Z*-изомеров 5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты с помощью (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она и определение их абсолютной конфигурации

Оказалось, что реакции хлорангидридов кислот *rac*-**1a** и *rac*-**1b** с оксазолидин-2-оном (*S*)-**14**, как и реакции этерификации этих кислот с (*R*)-BINOL, протекают неселективно, давая эквимольные смеси диастереомерных имидов **18a** и **18b** соответственно (Схема **10**). Однако в данном случае, в отличие от эфиров (*R*)-BINOL, не только производные нерола **18b**, но и производные гераниола **18a** легко разделялись на индивидуальные диастереомеры с помощью хроматографии. Мягкие условия гидролиза имидов **18a** и **18b** (LiOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ТГФ) позволили превратить их в соответствующие кислоты (*S*)-**1a**, (*R*)-**1a**, (*S*)-**1b** и (*R*)-**1b** с высокой энантиомерной чистотой (до 99% *ee* по данным ВЭЖХ анализа соответствующих динитрофениловых эфиров).

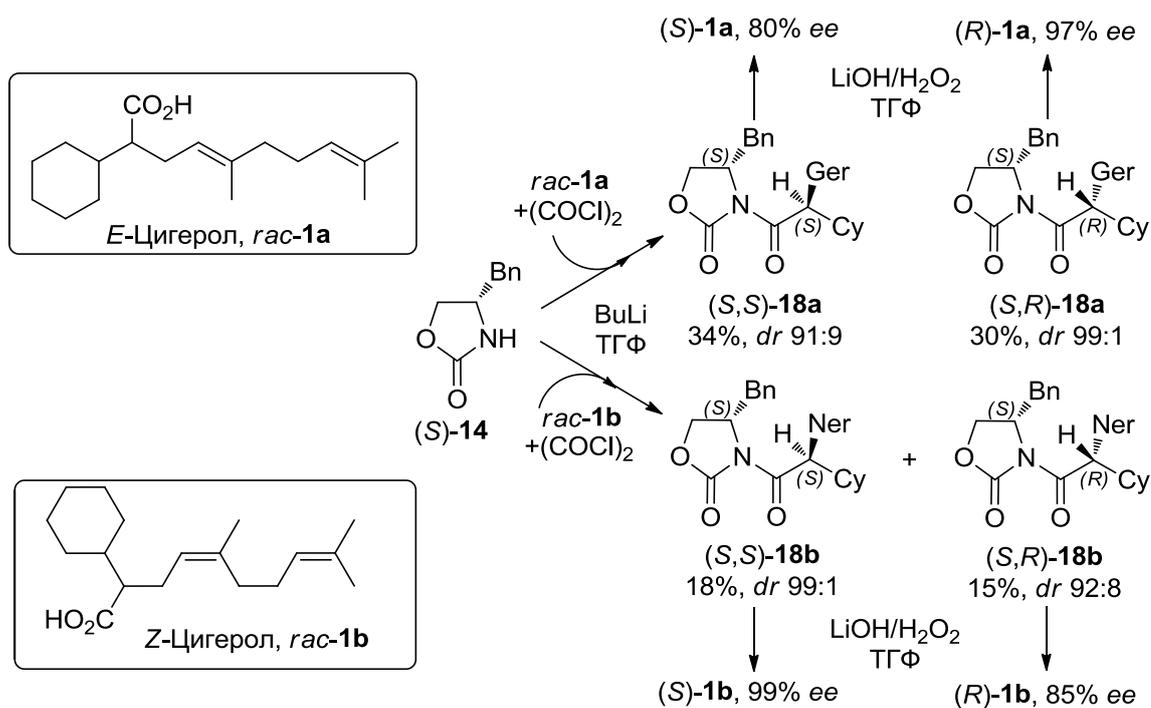
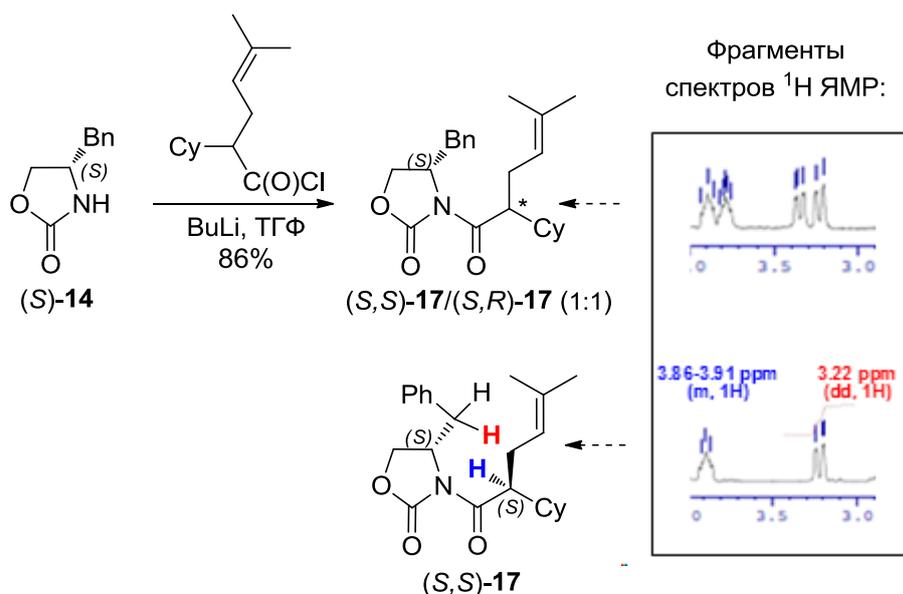


Схема 10

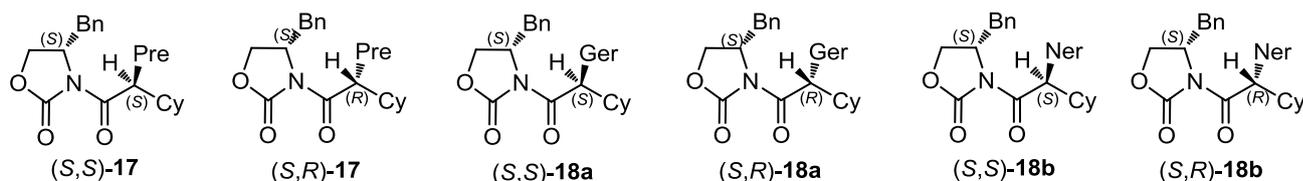
Для доказательства строения диастереомерных имидов **18** мы сравнили их спектральные свойства с соответствующими свойствами пренилзамещенного аналога **17**. Для сравнения использовали как смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров **17**, полученную взаимодействием литиевой соли оксазолидинона **14** с хлорангидридом пренилциклогексилуксусной кислоты (Схема **11**), так и индивидуальный (*S,S*)-диастереомер этого соединения, синтезированный с помощью диастереоселективного алкилирования имида (*S*)-**16** пренилбромидом (см. схему **8**). Мы обнаружили, что диастереомеры (*S,S*)-**17** и (*S,R*)-**17** имеют характеристичные сигналы в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР. Так, хим. сдвиги сигнала протона, расположенного в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе, и сигнала одного из метиленовых протонов бензильной группы в спектрах диастереомеров (*S,S*)-**17** и (*S,R*)-**17** заметно различаются. При этом, сравнивая их с соответствующими значениями для индивидуального изомера (*S,S*)-**17**, мы смогли однозначно идентифицировать эти сигналы (Схема **11**).



### Схема 11

Оказалось, что химические сдвиги соответствующих сигналов в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР геранил- и нерилзамещенных диастереомерных имидов **18a** и **18b** хорошо коррелируют со значениями, наблюдаемыми для изомеров соединения **17**, содержащего пренильную группу, что позволяет с большой вероятностью приписать диастереомерным соединениям **18** абсолютные конфигурации, приведенные на схеме **10** (см. Таблицу **1**).

**Таблица 1.** Химические сдвиги характеристичных сигналов протонов  $\alpha\text{-CH}$  и  $\text{CH}_2\text{Ph}$  в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР стереоизомеров соединений **17** и **18**



Соединение	$\delta_{\text{CH}} (\alpha\text{-CH}), \text{ppm}$		$\delta_{\text{CH}} (\text{CH}_2\text{Ph}), \text{ppm}$	
	(S,S)-Изомер	(S,R)-Изомер	(S,S)-Изомер	(S,R)-Изомер
<b>18a</b>	3.85-3.93	3.78-3.85	3.30	3.36
<b>18b</b>	3.85-3.92	3.76-3.83	3.24	3.39
<b>17</b>	3.86-3.91	3.75-3.82	3.22	3.35

Для однозначного доказательства абсолютной конфигурации стереоцентра в энантиомерах *E*- и *Z*-карбоновых кислот **1a** и **1b**, полученных при гидролизе диастереомерных имидов **18a** и **18b**, мы превратили геранил- и нерилсодержащие кислоты (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b** в описанное соединение: диэтил (*S*)-2-циклогексилсукцинат (*S*)-**27**, для которого известен угол и знак оптического вращения [141,142]. Схема синтеза (*S*)-**27** включала озонолиз этиловых эфиров (*S*)-**12a** и (*S*)-**12b**, окисление альдегидной группы в альдегидоэфире (*S*)-**25** и этерификацию карбоксильной группы в (*S*)-**26** (Схема 12). В обоих случаях были получены правовращающие образцы 2-циклогексилсукцината **27**, что доказывает его (*S*)-конфигурацию и, следовательно, (*S*)-конфигурацию использованных для его синтеза кислот (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b**. Энантиомеры соединений (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b**, очевидно, имеют (*R*)-конфигурацию. Несколько меньшие экспериментальные значения углов оптического вращения (*S*)-**27** по сравнению с литературными данными, по-видимому, объясняются частичной рацемизацией стереоцентра в процессе дериватизации. Действительно, по данным ВЭЖХ-контроля дибензоата (*S*)-**29**, полученного из (*S*)-**27**, энантиомерное обогащение соединения (*S*)-**29** на 12-15% меньше, чем у соответствующих кислот (*S*)-**1a** и (*S*)-**1b**.

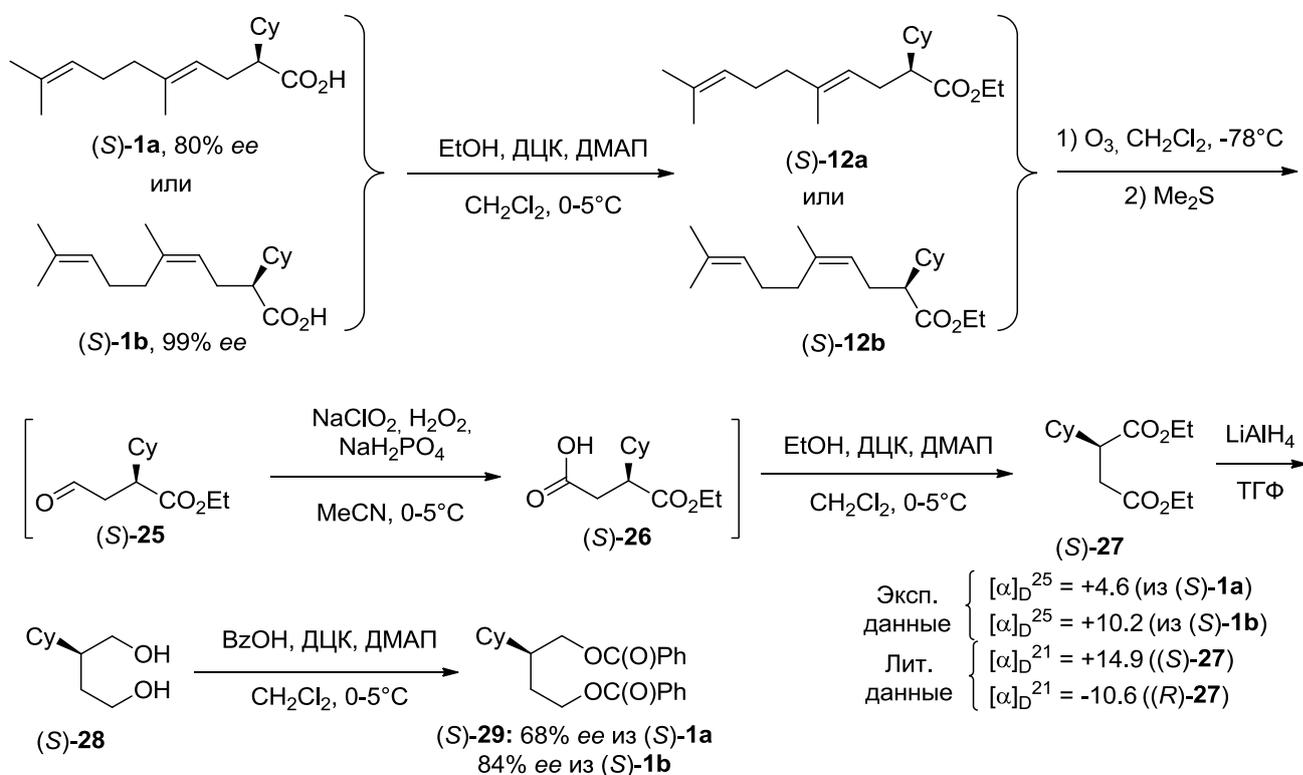


Схема 12

*Таким образом, нами впервые синтезированы ранее неизвестные энантиомеры цигерола, имеющие E- и Z-конфигурацию двойной связи в изопреноидной цепи, и однозначно установлена их абсолютная конфигурация.*

## **5. Получение энантиомерно обогащенных аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля**

К сожалению, успешно реализованная нами стратегия синтеза энантиомеров цигерола оказалась неприменима для синтеза энантиомерно обогащенных производных (*E*)-2-(3-диметиламинопропил)-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты (метапрогерола), аминокислотное строение которой значительно усложняло дериватизацию карбоксильной группы с помощью хиральных дериватирующих агентов, с том числе производных BINOL и оксазолидин-2-она. В связи с этим мы решили исследовать альтернативные подходы к асимметрическому синтезу линейных и циклических аналогов метапрогерола **I** и **II**, в основе которых лежит формирование асимметрического центра в  $\beta$ -положении к карбоксильной группе с помощью реакций асимметрического присоединения эфиров малоновой кислоты к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным альдегидам или  $\alpha$ -нитроолефинам соответственно (Схема **13**). Такой подход дает ряд преимуществ. Во-первых, он позволяет энантиоселективно получать широкий круг аддуктов Михаэля, имеющих различную конфигурацию стереоцентра, используя в качестве стереоиндукторов доступные и легко трансформируемые хиральные органокатализаторы, не содержащие, в отличие от металлокомплексных катализаторов, нежелательные в лекарствах тяжелые металлы [143-146]. Кроме того, мы надеялись, что сформированный таким образом стереоцентр в  $\beta$ -положении к сложноэфирной функции, действуя как вспомогательная хиральная группа, позволит провести последующие реакции по  $\alpha$ -углеродному атому (в частности, реакции декарбоксилирования и алкилирования), диастереоселективно, что может открыть путь к асимметрическому синтезу аналогов метапрогерола.

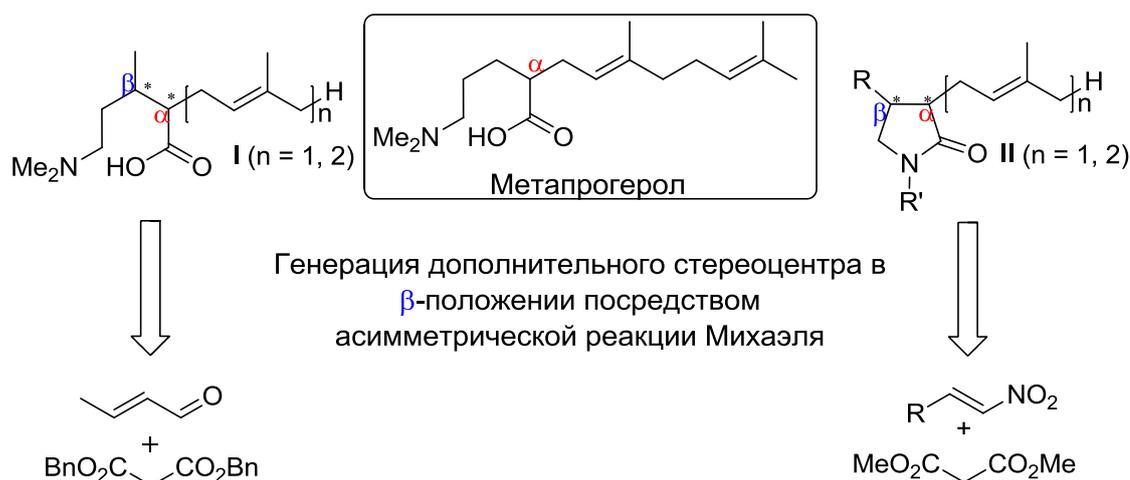


Схема 13

### 5.1 Асимметрический синтез $\beta$ -метилзамещенных карбоновых кислот I, содержащих изопреноидные группы

Ретросинтетический анализ показал, что асимметрический синтез соединений I может быть осуществлен с помощью последовательности превращений, включающей стадии асимметрического присоединения малоната к кротоновому альдегиду (1), алкилирования защищенного аддукта Михаэля пренил- или геранилгалогенидами (2), декарбоксилирования (3) и аминирования (4) (Схема 14).

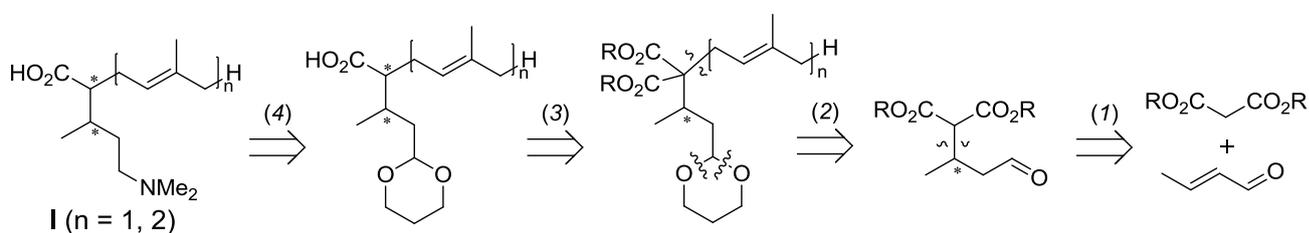
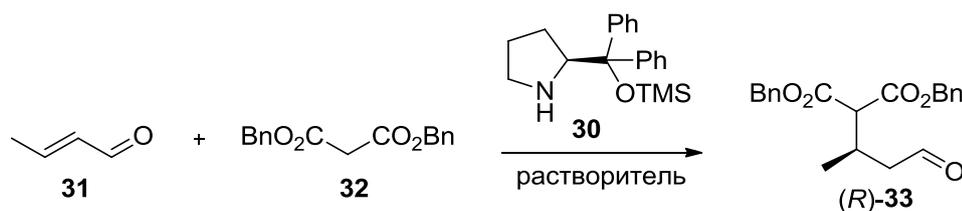


Схема 14

Эффективным катализатором реакции асимметрического присоединения малоновых эфиров к  $\alpha,\beta$ -енальям является (*S*)-*O*-TMS-дифенилпролинол **30**, получаемый из *L*-пролина [147-149]. Мы изучили взаимодействие кротонового альдегида **31** с дибензилмалонатом **32** в присутствии **30**, варьируя условия проведения реакции (Таблица 2).

Оптимальным оказалось проведение реакции в этаноле (96%) при 2°C (оп. 3 и 4). При этом в течение трех суток достигается конверсия 94%, а энантиомерный избыток получаемого эфира (*R*)-**33** составляет 90% *ee*. Использование других растворителей (MeOH, *i*PrOH, толуол) отрицательно сказывается как на конверсии, так и на энантиоселективности (оп. 8-10). Уменьшение температуры до -20°C значительно замедляет реакцию, не увеличивая ее энантиоселективность (оп. 13-15).

**Таблица 2.** Оптимизация условий катализируемой амином **30** асимметрической реакции **31** с **32**



Опыт	Растворитель	<b>30</b> , мол. %	Температура, °С	Время, ч	Конверсия, % <sup>в</sup>	<i>ee</i> , % <sup>г</sup>
1	EtOH	10	21	40	100	78
2	EtOH	5	21	40	81	77
3	EtOH	10	2	48	88	90
4	EtOH	10	2	72	94	90
5	EtOH	5	2	48	76	84
6	EtOH	5	2	72	85	84
7	EtOH	5	2	96	89	84
8	MeOH	10	2	72	85	78
9	<i>i</i> PrOH	10	2	72	80	76
10	толуол	10	2	72	46	64
11 <sup>а</sup>	EtOH	10	2	48	93	80
12 <sup>б</sup>	EtOH	10	2	48	94	78
13	EtOH	10	-20°С	96	70	90
14	EtOH	10	-20°С	162	74	90
15	EtOH	10	-20°С	330	90	90

**а** – с добавкой 20 мол. % уксусной кислоты, **б** – с добавкой 20 мол. % ацетата лития, **в** – по данным <sup>1</sup>H ЯМР, **г** – определен методом ВЭЖХ (колонка Chiralpak AS-H, *n*-гексан/*i*-PrOH 9:1, 254 нм, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, *t*<sub>мин</sub> = 14.2 мин, *t*<sub>маж</sub> = 15.7 мин)

Добавки уксусной кислоты (оп. 11) или ацетата лития (оп. 12) несколько повышают конверсию, однако энантиомерный избыток продукта при этом уменьшается. Важно, что реакцию в оптимальных условиях можно масштабировать, хотя и с некоторой потерей энантиоселективности (до 86% *ee*). Продукт (*R*)-**33** был получен таким путем в количестве 1.75 г (выход 75%) за одну экспериментальную операцию.

Ацетальная защита альдегидной группы в соединении (*R*)-**33** (1,3-пропандиол, TsOH, кипячение в толуоле) и последующее алкилирование ацетала **34** геранилбромидом дали геранилзамещенный дибензилмалонат **35** выходом 42% (Схема 15). К сожалению, нам не удалось селективно удалить бензильную защиту в соединении **35** ни в условиях каталитического гидрирования на Pd, ни при использовании других мягких восстановителей: в первом случае, по данным спектров  $^1\text{H}$  ЯМР процесс сопровождался восстановлением присутствующих в изопреноидной цепи двойных связей, а во втором – было выделено исходное соединение.

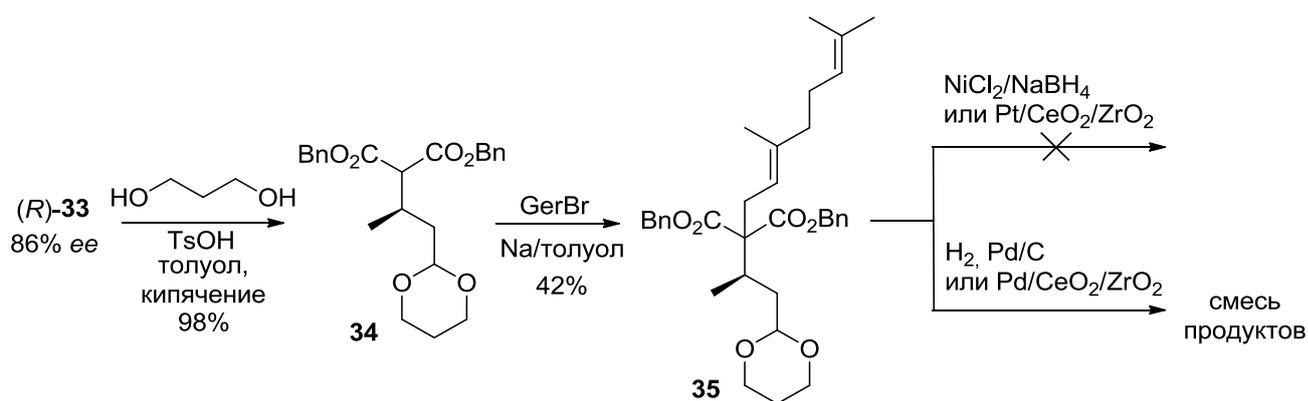


Схема 15

Мы попытались решить возникшую проблему, заменив бензильные группы в соединении **34** на этильные группы. Путем последовательности реакций каталитического гидрирования и переэтерификации мы превратили дибензилмалонат **34** в диэтилмалонат **36** с практически количественным выходом (Схема 16). Однако алкилирование диэтилового эфира **36** геранилбромидом в системе натрий/толуол протекало с неудовлетворительной конверсией, что затрудняло хроматографическое выделение продукта **37**. В результате нам удалось выделить лишь 10% соединения **37**, загрязненного исходным субстратом **36**. Мы попытались оптимизировать условия алкилирования в модельной реакции малоната **36** с пренилбромидом. Наибольший выход пренильного производного **38** составил 58% при использовании в качестве основания диизопропиламида лития. Продукт был преобразован в производное пренилуксусной кислоты **39** с помощью последовательности реакции гидролиза и декарбоксилирования. Однако процесс декарбоксилирования протекал неселективно, давая практически эквимолярную смесь диастереомерных кислот **39**. Хотя энантиомерная чистота каждого из диастереомеров была высокой (82% ee), нам не

удалось разделить их на индивидуальные соединения с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

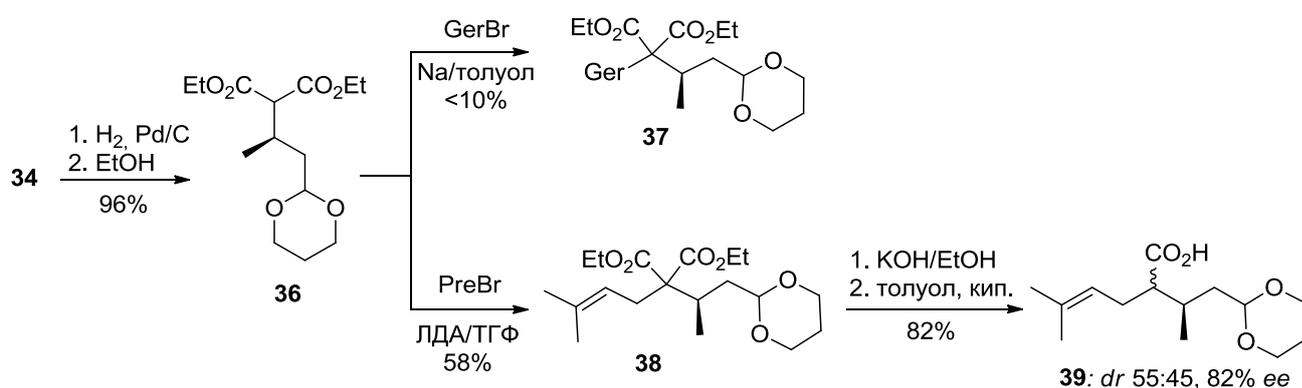


Схема 16

Учитывая низкую стереоселективность реакции декарбоксилирования соответствующей малонату **38** хиральной дикислоты, мы предположили, что более эффективным подходом к энантиоселективному синтезу аналогов метапрогерола может быть стереоселективное  $\alpha$ -алкилирование производных хиральных дикарбоновых кислот, уже содержащих в своем составе присутствующую в метапрогероле аминогруппу. При этом, согласно литературным данным [150,151], наиболее высокую стереоселективность реакции алкилирования можно было ожидать в случае лактамов типа **II** (см. схему 13).

## 5.2 Асимметрический синтез пирролидин-2-онов **II**, содержащих изопреноидные группы

Проведенный ретроанализ показал, что рациональным путем синтеза соединений **II** является синтетическая последовательность, которая включает следующие стадии: формирование связи между атомами C<sup>3</sup> и C<sup>4</sup> гетероцикла с одновременным введением подходящего функционального заместителя в  $\beta$ -положение к сложноэфирной группе (1), внутримолекулярное амидирование последней (2) и, наконец, введение изопреноидного заместителя в  $\alpha$ -положение к сложноэфирной группе с последующим декарбоксилированием (3). Следует отметить, что выбранные для синтеза пирролидин-2-оны **II** являются близкими структурными аналогами не только метапрогерола, но также ряда ноотропных препаратов (фенибут [152], ролипрам [153], фенотропил [154]) и противоэпилептического препарата прегабалин [155] (Схема 17).

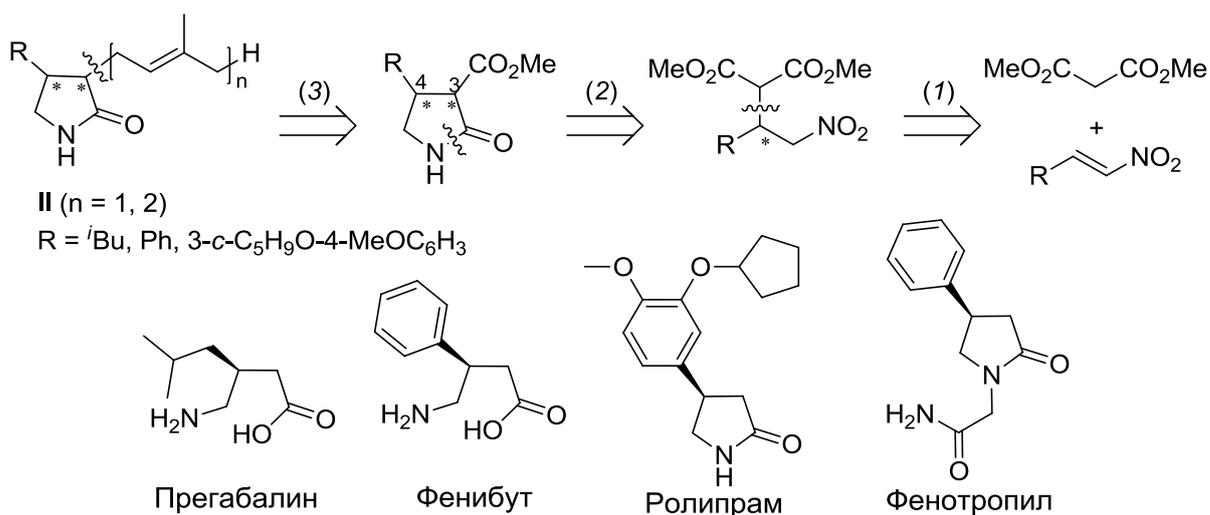
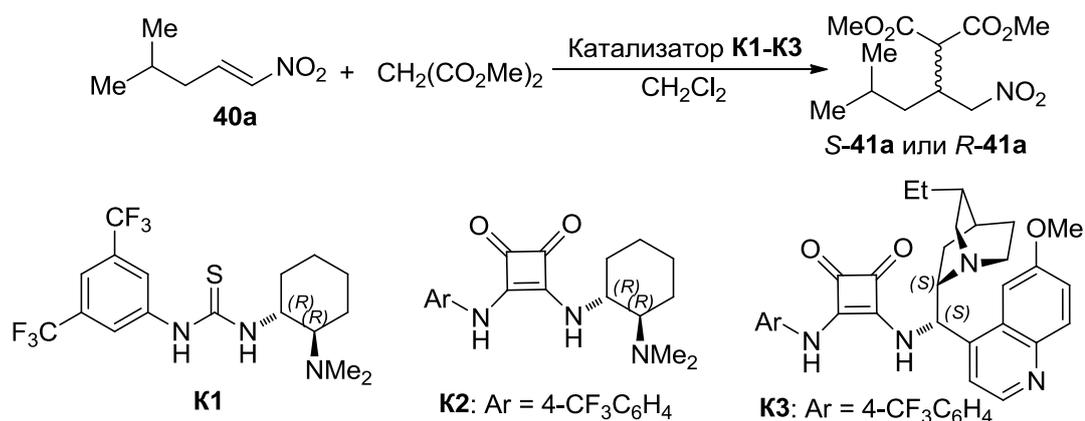


Схема 17

Для асимметрического синтеза соединений **II** в первую очередь необходимо было получить энантиомерно обогащенные нитроэфиры. Известно, что диалкилмалонаты энантиоселективно присоединяются к нитроолефинам в присутствии бифункциональных третичных хиральных аминов, в том числе производных 1,2-диаминоциклогексана и хинолина, содержащих в своем составе тиомочевинную группу или фрагмент диамида квадратной кислоты [156-159]. Мы протестировали катализаторы **K1-K3**, из которых производные 1,2-диаминоциклогексана **K1** и **K2** имеют (*R*)-конфигурацию ключевых стереоцентров в  $\alpha$ -положении к третичной аминогруппе, а производное дигидроцинхонина **K3** – (*S*)-конфигурацию, в реакции 4-метил-1-нитропент-1-ена **40a** с диметилмалонатом (Таблица 3).

Сначала мы сравнили каталитические свойства соединений **K1-K3** (10 мол. %) в сопоставимых условиях (комнатная температура, 96 ч, оп. 1-3). Наибольшая энантиоселективность (77% *ee*) была отмечена в случае катализатора **K1**. Увеличение температуры реакции приводит к некоторому снижению *ee* продукта и требует добавления дополнительного количества нитроалкена (оп. 4 и 5) в связи с его полимеризацией в процессе реакции. ЯМР-мониторинг реакции при комнатной температуре на различных стадиях процесса показал, что нитроолефин **40a** нацело присоединялся к диметилмалонату уже через 12 ч (оп. 6). С учетом полученных данных мы уменьшили температуру реакции до 10°C и достигли оптической чистоты продукта 81% *ee*. Это значение *ee* сохранилось и при загрузке катализатора **K1** 5 мол. % при незначительном снижении скорости реакции.

**Таблица 3.** Сравнение катализаторов **K1-K3** в асимметрической реакции Михаэля нитроолефина **40a** с диметилмалонатом



Опыт	Катализатор, мол. %	Температура, °C	Время, ч	Конверсия, % <sup>a</sup>	ee, % <sup>b</sup>
1	<b>K1</b> (10)	24	96	76	77 ( <i>S</i> )
2	<b>K2</b> (10)	24	96	72	50 ( <i>S</i> )
3	<b>K3</b> (10)	24	96	65	48 ( <i>R</i> )
4	<b>K1</b> (10)	40	10	48	72 ( <i>S</i> )
5	<b>K1</b> (10)	40	18	74	72 ( <i>S</i> )
6	<b>K1</b> (10)	24	12	99	77 ( <i>S</i> )
7	<b>K1</b> (10)	10	30	98	81 ( <i>S</i> )
8	<b>K1</b> (5)	10	40	99	81 ( <i>S</i> )

**a** – по данным <sup>1</sup>H ЯМР, **b** – определен методом ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, *n*-гексан/*i*-PrOH 98:2, 210 нм, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>;  $t_{\text{минор}} = 10.6$  мин;  $t_{\text{мажор}} = 11.2$  мин)

Важно, что в найденных условиях (оп. 8) реакция легко масштабируется и позволяет синтезировать соединение (*S*)-**41a** в граммовых количествах за одну экспериментальную стадию с выходом 75% после хроматографической очистки и энантиомерной чистотой 81% *ee*.

Мы применили катализатор **K1** также для синтеза нерацемических нитроэфиров (*R*)-**41b,c**. Для получения нитроэфира **41b** мы модифицировали литературную методику органокаталитической реакции (уменьшили загрузку катализатора до 5 мол. % и температуру процесса до 10°C), что позволило увеличить энантиочистоту продукта до 96% *ee* (лит. [157] 86% *ee*), правда, за счет некоторого увеличения продолжительности реакции (с 9 до 16 ч). Нитроэфир (*R*)-**41c** в тех же условиях удалось получить с чистотой 90% *ee*; при этом органокатализатор **K1** был применен в этой реакции впервые.

Необходимые для определения энантиомерной чистоты продуктов методом ВЭЖХ рацемические нитроэфиры *rac*-**41a-c** были получены с использованием diazобидциклооктана [160] или diazобидциклоундецена [161] в качестве оснований.

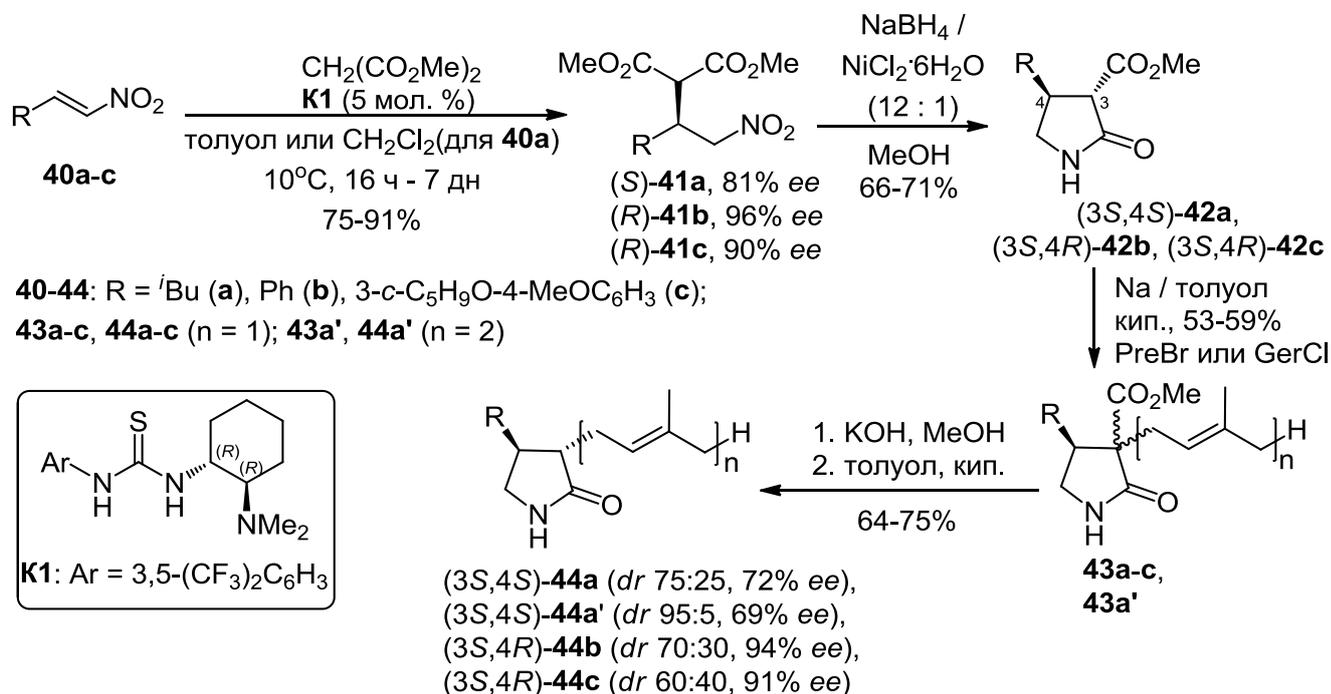


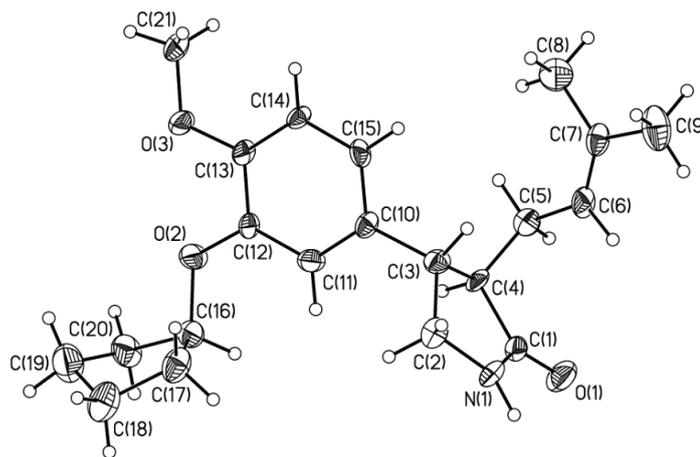
Схема 18

Полученные нитроэфиры были преобразованы в пренил- и геранилзамещенные пиперидин-2-оны **44** с помощью последовательности реакций восстановления, алкилирования, гидролиза и декарбокислирования (Схема 18). Внутримолекулярное амидирование успешно реализуется при восстановлении нитроэфиров **41** системой NaBH<sub>4</sub> (12 экв.)/NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (1 экв.) в метаноле [162], приводя к соответствующим *анти*-продуктам **42** (согласно данным спектров <sup>1</sup>H ЯМР и литературным данным [163-165]). Соединения (*3S,4R*)-**42b** и (*3S,4R*)-**42c** ранее не были известны, хотя и были получены их энантиомеры [163,164]. Пренильная или геранильная группы были введены в гетероцикл **42** с помощью реакций алкилирования под действием галоидпроизводных соответствующих изопреноидов. Нам не удалось достигнуть полной конверсии **42**, используя в качестве основания KOH и проводя эти реакции в присутствии межфазного катализатора (ТЭБА-Cl) в различных растворителях (MeCN, толуол, ДМСО, ДМФА), во всех случаях процесс сопровождался осмолением исходных соединений и гидролизом эфира **42**, что значительно затрудняло выделение продуктов из реакционных смесей. Более селективно реакции алкилирования протекали при кипячении смеси субстрата и алкилирующего агента с натрием в абсолютном толуоле. Это привело к образованию

соответствующих пренил- и геранилзамещенных пирролидин-2-онов **43a-c** и **43a'** с выходами 53-59% (после очистки). Последние были преобразованы далее в искомые 3,4-дизамещенные пирролидоны **44a-c**, **44a'** стандартными методами гидролиза и декарбоксилирования (без дополнительной очистки промежуточных карбоновых кислот).

По данным  $^1\text{H}$  ЯМР продукты **44a-c** и **44a'** состоят из двух диастереомеров в соотношениях 60:40-75:25 и 95:5 соответственно (определены на основании интегральных интенсивностей сигналов протонов группы  $\text{CH}_2$  пирролидинового кольца). Диастереомерия возникает, по-видимому, на стадии алкилирования эфира **42** галогенидами, при этом высокая диастереоселективность реакции с геранилхлоридом, вероятно, объясняется существенной разницей в энергиях альтернативных переходных состояний из-за пространственного взаимодействия между объемной геранильной группой и соседним *изо*-бутильным заместителем.

*анти*-Конфигурация полученных пирролидин-2-онов **44** была доказана посредством рентгеноструктурного анализа основного изомера соединения *rac*-**44c**, который нам удалось выделить из смеси диастереомеров колоночной хроматографией на силикагеле и перекристаллизовать из смеси гексан/диэтиловый эфир (Рис 1).

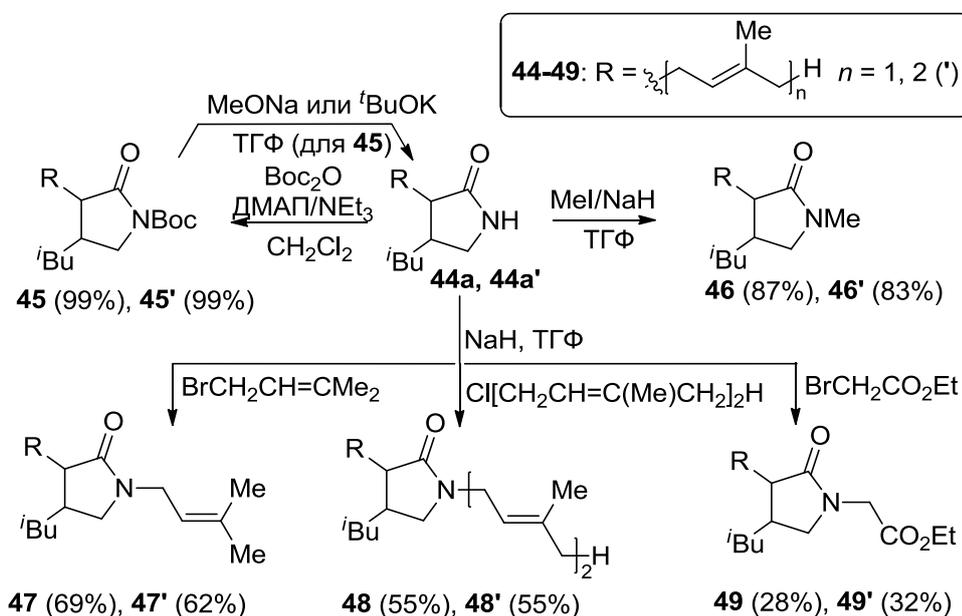


**Рис 1** Строение пирролидин-2-она *rac*-**44c** по данным РСА

Нам не удалось получить подходящий для РСА монокристалл энантиомерно обогащенного соединения **44c**. Однако сходство значений энантиомерных избытков (*ee*) ключевых промежуточных нитроэфиров **41** и основных изомеров соответствующих соединений **44** свидетельствует о сохранении абсолютной конфигурации стереоцентра

C<sub>4</sub> в ходе последовательности реакций алкилирования/гидролиза/декарбоксилирования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что преобладающие изомеры соединений **44a** и **44a'** имеют абсолютную конфигурацию (3*S*,4*S*), а преобладающие изомеры соединений **44b,c** – абсолютную конфигурацию (3*S*,4*R*). Следует отметить, что конфигурация стереоцентра C<sup>4</sup> в полученных продуктах **44** соответствует наиболее активным энантиомерам препаратов фенибут, ролипрам и прегабалин [152,166,167].

Поскольку большинство известных биологически активных производных пирролидона имеют в своем составе заместители у атома азота, мы синтезировали на основе рацематов соединений **44a** и **44a'** серию тризамещенных *N*-Вос, *N*-метил-, *N*-пренил-, *N*-геранил- и *N*-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидонов **45-49** (Схема 19). *N*-Бокилированные соединения **45** и **45'** были получены с количественными выходами при действии на соответствующие NH-соединения Вос<sub>2</sub>O в присутствии системы оснований ДМАП/NEt<sub>3</sub>. *N*-Алкилированные соединения **46-49** синтезированы с выходами от умеренных до высоких обработкой исходных пирролидин-2-онов соответственно метилйодидом, пренилбромидом, геранилхлоридом и этилбромацетатом в присутствии гидрида натрия в тетрагидрофуране.



**Схема 19**

Полученные пирролидин-2-оны очищали методом колоночной хроматографии. Строение и чистота неизвестных ранее соединений **44-49** доказаны методами <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). При этом в спектрах ЯМР геранилзамещенных соединений наряду с сигналами основного продукта,

как правило, присутствуют минорные сигналы его структурного изомера с терминальным расположением двойной связи в геранильной цепи, в частности, сигнал  $^{13}\text{C}$  (109.8 ppm) и  $^1\text{H}$  (~4.7 ppm).

Пренильные и геранильные группы влияют и на химические свойства полученных соединений. Так, нам не удалось селективно гидролизовать амидную связь в соединении **44a** в условиях, используемых для получения биоактивных аналогов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты прегабалин и баклофен [157,161]: при действии на **44a** 6M HCl в первую очередь разрушалась двойная связь пренильной группы. Экранированное пренильной группой Вос-замещенное соединение **45a**, в отличие от известных аналогов без заместителя в положении 4, сохраняло лактамный цикл при действии метилата натрия или третбутилата калия. Вместо этого отщеплялся фрагмент Вос с образованием лактама **44a**.

*Таким образом, нами были разработаны методы асимметрического синтеза неизвестных ранее циклических структурных аналогов метапрогерола – производных пирролидин-2-она, содержащих изопреноидные группы в положениях 1 и/или 3 пирролидинового кольца.*

### III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах «Bruker AM-300» в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO}-d_6$ . Химические сдвиги  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  определяли относительно внутренних стандартов  $\text{SiMe}_4$  и  $\text{CDCl}_3$ . Элементный анализ проводили на микроанализаторе «Perkin-Elmer» 2400. Масс спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на масс-спектрометре Bruker microTOF II с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) [168]. ИК-спектроскопия выполнена в растворах (в  $\text{CHCl}_3$  или  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ ) или в таблетках  $\text{KBr}$  на приборе «Specord M82». Хроматографический анализ выполняли методом ВЭЖХ на изократическом хроматографе «Стайер» с использованием хиральных колонок Chiralcel OJ-H, Chiralcel OD-H, Chiralpak AD-H ( $d = 4.6$  мм,  $l = 250$  мм) с ультрафиолетовым детектором, при длинах волн 210-254 нм и температуре  $40^\circ\text{C}$ . Относительные времена удерживания ( $t_R$ ) энантимерно обогащенных соединений определяли на основании сопоставления с соответствующими рацемическими формами. Температуру плавления полученных твердых веществ измеряли на нагревательном столике Voetius (Германия). Оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$  измерено на приборе «Jasco P-2000» при 589 нм.

Конверсию реагентов и чистоту продуктов контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silufol 60 F254, проявитель – УФ,  $\text{I}_2$  или водный раствор  $\text{KMnO}_4$ . Выделение и очистку соединений осуществляли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (Acros, 0.035 – 0.070 мм и 0.060 – 0.200 мм).

Реакции, требующие безводных условий, выполнены по технике Шленка под аргоном с использованием безводных реагентов и растворителей.

Диэтиловый эфир и ТГФ были абсолютизированы двукратной перегонкой (над  $\text{KOH}$  и затем над натрием). Гексан перед использованием кипятили над алюмогидридом лития и затем отгоняли. Этилацетат перегоняли над молекулярными ситами (MS 4A, Acros). Дихлорметан и ацетон перегоняли с небольшим количеством  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Метанол и этанол абсолютизировали перегонкой с метилатом или этилатом магния соответственно.

## 1. Получение исходных соединений

### 1.1 Получение хирального спирта БИНОЛ

#### *рац-1,1'-Би-2-нафтол*

К кипящему раствору 15.0 г (104 ммоль)  $\beta$ -нафтола в 2 л воды при перемешивании медленно по каплям добавили раствор 28.4 г (105 ммоль) гексагидрата хлорида железа (III) в 200 мл воды. При этом образовался белый осадок бинафтола. Затем в реакционной смеси растворили еще 15 г (104 ммоль)  $\beta$ -нафтола и медленно добавили раствор 28.4 г  $\text{FeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в 200 мл воды. Реакционную смесь перемешивали 30 минут при кипячении. Затем осадок бинафтола отфильтровали и кипятили в 2 л воды для удаления исходного  $\beta$ -нафтола. После фильтрования продукт перекристаллизовали из толуола. Выделили 24.5 г (82%) *рац-1,1'-би-2-нафтола* в виде белого порошка (т. пл. 217-218°C, лит. т. пл. 216-218°C [169]).  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.08$  (s, 2H, OH), 7.17 (d,  $J=8.1$  Гц, 2H), 7.28-7.41 (m, 6H), 7.91 (d,  $J=8.1$  Гц, 2H), 7.99 (d,  $J=8.8$  Гц, 2H).

#### *Хлорид N-бензилхинхонидиния*

Суспензию в 22 мл толуола 4 г (13.6 ммоль) хинхонидина и 2.06 г (16.3 ммоль) бензилхлорида перемешивали при 80°C в течение 6 часов, затем охладили и оставили на ночь при комнатной температуре. После этого удалили растворитель на роторном испарителе. Остаток закристаллизовали смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ . Полученный осадок растворили в горячей смеси  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/30 мл) и постепенно добавляли диэтиловый эфир до выпадания бесцветных кристаллов. Кристаллы продукта отфильтровали, получили 3 г (7.1 ммоль, 52%) хлорида *N*-бензилхинхонидиния (т. пл. 203-205°C).  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.06$  (br. s, 1H), 1.60 (br. s, 1H), 1.90 (s, 4H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.46 (br. s, 1H), 3.14 (t,  $J=10.5$  Гц, 2H), 3.70 (d,  $J=13.0$  Гц, 1H), 4.05 (t,  $J=7.3$  Гц, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 4.93 (d,  $J=10.3$  Гц, 1H), 5.37-5.44 (m, 1H), 5.63 (d,  $J=11.7$  Гц, 1H), 5.83 (d,  $J=11.7$  Гц, 1H), 6.53 (br. s, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 7.45 (d,  $J=5.9$  Гц, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.81 (d,  $J=3.4$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J=6.7$  Гц, 1H), 8.80 (d,  $J=4.6$  Гц, 1H) [170].

#### *Разделение рац-1,1'-би-2-нафтола*

Суспензию в 40 мл ацетонитрила 2.97 г (10.36 ммоль) *рац-1,1'-би-2-нафтола* и 2.4 г (5.7 ммоль) хлорида *N*-бензилхинхонидиния кипятили при перемешивании в течение 4 часов, затем охладили и оставили на ночь при комнатной температуре. После этого смесь охладили до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов.

Выпавший комплекс (*R*)-1,1'-би-2-нафтола с хинхонидиниевой солью отфильтровали. Из фильтрата удалили растворитель на роторном испарителе. Остаток растворили в 130 мл EtOAc, промыли 1N HCl (2×15 мл), солью (15 мл). Органический слой отделили и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Получили 1.1 г (74%, 98% *ee*) (*S*)-1,1'-би-2-нафтола в виде белого порошка. После перекристаллизации из толуола выделили 1 г (*S*)-1,1'-би-2-нафтола (99.9% *ee*) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 206-208°C [171]). Оставшийся на фильтре комплекс (*R*)-1,1'-би-2-нафтола промыли ацетонитрилом, перенесли в 30 мл MeOH и кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов для дополнительного обогащения (*R*)-1,1'-би-2-нафтола. Затем охладили смесь до комнатной температуры, фильтровали, промыли 5 мл MeOH. Твердый комплекс поместили в суспензию 40 мл EtOAc и 20 мл 1N HCl и перемешивали до полного растворения комплекса. Органический слой отделили, промыли 1N HCl (10 мл), солью (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Получили 1.05 г (71%, 99.8% *ee*) (*R*)-1,1'-би-2-нафтола в виде белого порошка (т. пл. 206-208°C [171]).

## 1.2 Получение исходных карбоновых кислот *rac*-1 и *rac*-7. Синтез через малоновые эфиры

### Диэтил 2-циклогексилмалонат **2**

К раствору алкоголята натрия, приготовленному из 0.58 г (0.025 моль) Na в 25 мл абс. EtOH, прибавили по каплям при перемешивании сначала диэтилмалонат (4 г, 0.025 моль) и затем циклогексилбромид (4.08 г, 0.025 моль) с такой скоростью, чтобы реакционная смесь умеренно кипела. Кипячение при перемешивании продолжали в течение 6 часов. После удаления основного количества EtOH на роторном испарителе реакционную массу разбавили водой (30 мл), отделили органический слой, а водный дополнительно экстрагировали эфиром (2×10 мл). Объединенный органический экстракт промыли водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Затем осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе и полученное масло перегоняли в вакууме. Получили 4.42 г (73%) диэтил 2-циклогексилмалоната **2** в виде бесцветной жидкости (т. кип. 166°C/18 мм.рт.ст., лит. т. кип. 63-66°C/0.12 мм. рт. ст. [172]); <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.94-1.29 (m, 5H), 1.20 (t, *J*=6.9 Гц, 6H), 1.61-1.72 (m, 5H), 1.95-2.07 (m, 1H), 3.07 (d, *J*=9.0 Гц, 1H), 4.09 (q, *J*=6.9 Гц, 4H)

*1-Бром-3-метилбут-2-ен (пренилбромид)*

Навеску 43.05 г (0.5 моль) 2-метилбутен-3-ола-2 интенсивно перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре с 200 мл 48%-й бромистоводородной кислоты. Полученный маслянистый слой отделили, а водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5×30 мл). Объединенную органическую фазу промыли 50 мл охлажденного льдом раствором бикарбоната натрия и сушили над безводным хлоридом кальция. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Остаток перегоняли в вакууме. Получили 46.7 г (63%) 1-бром-3-метилбут-2-ена в виде бесцветной жидкости (т. кип. 70°C/100 мм.рт.ст., лит. т. кип. 59-60°C/65 мм. рт. ст. [173]);  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.64$  (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.92 (d,  $J=8.1$  Гц, 2H), 5.43 (t,  $J=8.1$  Гц, 1H).

*Получение диалкилзамещенных малоновых эфиров. Общая методика*

К взвеси КОН (18 г, 0.32 моль) и ТЭБА-Cl (2.27 г, 0.01 моль) в ДМФА (80 мл) при 40°C прибавили смесь диэтил 2-циклогексилмалоната **2** (48.4 г, 0.2 моль) и пренилбромида (35.8 г, 0.24 моль) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 80-85°C. Промыли капельную воронку 10 мл ДМФА, затем перемешивали реакционную смесь при 95-100°C до окончания реакции (контроль ТСХ). Выпавший осадок отфильтровали, промыли эфиром, из фильтрата удалили растворитель на роторном испарителе. Остаток разбавили эфиром (100 мл), промыли водой (3×30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Остаток перегоняли в вакууме. Получили 40.3 г (65%) диэтил 2-(3-метилбут-2-енил)-2-циклогексилмалоната **6** в виде бесцветной жидкости (т. кип. 130-132°C/1 мм. рт. ст., лит. т. кип. 151-156°C/6.5 мм. рт. ст. [174]);  $n_D^{20}$  1.4670;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$ -1.23 (m, 5H), 1.25 (t,  $J=7.0$  Гц, 6H), 1.41-2.04 (m, 6H), 1.63 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.63 (d,  $J=7.0$  Гц, 2H), 4.18 (q,  $J=7.0$  Гц, 4H), 5.05 (t,  $J=7.0$  Гц, 1H).

По аналогичной методике получили 21.3 г диэтил 2-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)-2-циклогексилмалоната **3** с выходом 56% (86% с учетом конверсии) из 24.2 г диэтил циклогексилмалоната и 17.3 г геранилхлорида ( $E/Z \sim 3:1$ ). Бесцветная жидкость (т. кип. 175-180°C/0.5 мм. рт. ст., лит. т. кип. 161-169°C/0.3 мм. рт. ст. [134]);  $n_D^{20}$  1.4790;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85$ -1.00 (m, 4H), 1.25 (t,  $J=7.1$  Гц, 6H), 1.30-1.40 (m, 2H),

1.55-1.75 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 5H), 2.64 (d,  $J=7.0$  Гц, 2H), 4.12 (q,  $J=7.1$  Гц, 4H), 5.06 (m, 1H), 5.08 (m, 1H) [175].

*Омыление и декарбоксилирование малоновых эфиров 3 и 6. Общая методика*

При перемешивании и кипячении растворили растертый КОН (8.5 г, 151.8 ммоль) в 20 мл EtOH. По каплям добавили исходный эфир (30.3 ммоль). Реакционную смесь кипятили 2-3 часа (контроль ТСХ). Далее растворитель удалили на роторном испарителе, остаток растворили в воде (30 мл), промыли Et<sub>2</sub>O (3×10 мл) для удаления примесей исходного эфира. Водный слой охладили до 0°C и подкислили HCl (конц.) до pH=1. Полученную дикислоту экстрагировали эфиром (3×15 мл), промыли водой (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Далее осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Маслообразный остаток нагревали до 120-160°C без вакуума в течение часа, затем установку подключили к водоструйному насосу (p=100-110 мм.рт.ст.). Реакцию продолжали до окончания выделения углекислого газа. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент с градиентом полярности бензол/гексан 1/4, бензол/гексан 1/1, бензол).

*5-Метил-2-циклогексилгекс-4-еновая кислота рас-7*

выход 81%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.98-1.32 (m, 6H); 1.62 (s, 3H); 1.69 (s, 3H); 1.74-1.85 (m, 5H); 2.15-2.31 (m, 3H); 5.10 (t,  $J=6.5$  Гц, 1H); 11.5 (br. s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.8, 25.9, 26.3, 26.4, 30.6, 30.9, 39.8, 52.5, 52.2, 121.4, 133.6, 181.7. EI-MS m/z 210 [M]<sup>+</sup>.

*5,9-Диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновая кислота рас-1 (E/Z~3:1)*

выход 85%, желтоватое масло;  $n_D^{20} = 1.4890$ ; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97-1.31 (m, 6H), 1.56 (s, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.46-1.83 (m, 5H), 1.93-2.06 (m, 4H), 2.15-2.31 (m, 3H), 5.06-5.13 (m, 2H), 10.5 (br. s, 1H) [134].

*1.3 Получение исходных карбоновых кислот рас-1a и рас-1b. Синтез через алкилирование этилового эфира циклогексилуксусной кислоты 11*

Геранил- и нерилгалогениды получали по стандартным методикам из соответствующих спиртов гераниола и нерола [176-178].

К перемешиваемому в токе аргона раствору диизопропиламина (ДИПА) (0.53 г, 5.2 ммоль) в абсолютном ТГФ (25 мл), охлажденному до -78°C прибавили по каплям (шприцом через септум) *n*-бутиллитий (2.5М раствор в гексане, 2.1 мл, 5.2 ммоль).

Полученной смеси дали нагреться до  $-30^{\circ}\text{C}$ , а затем вновь охладили до  $-78^{\circ}\text{C}$ . К полученному таким образом раствору диизопропиламидлития (ЛДА) был по каплям шприцом через септум добавлен раствор этилциклогексилацетата **11** в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение получаса. Затем через септум добавили раствор соответствующего алкилгалогенида (геранилхлорид или нерилхлорид, 5.2 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали до постепенного повышения температуры до комнатной (около 3 часов). По окончании реакции смесь разбавили диэтиловым эфиром (30 мл), органический слой промыли 1N HCl ( $2 \times 10$  мл), солью ( $2 \times 10$  мл) и водой ( $2 \times 10$  мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (с повышением полярности элюента *n*-гексан/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  от 20:1 до 5:1).

*Этиловый эфир (E)-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновой кислоты гас-12a*

выход 60%, бесцветная жидкость;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.93-1.30$  (m, 6H), 1.26 (t,  $J=6.0$  Гц, 3H), 1.49-1.84 (m, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.97-2.30 (m, 6H), 4.12 (q,  $J=6.0$  Гц, 2H), 5.08-5.10 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.4, 16.0, 17.6, 25.6, 26.3, 26.3, 26.4, 26.7, 28.0, 30.7, 30.9, 39.7, 39.9, 52.3, 59.7, 121.6, 124.2, 131.2, 136.6, 175.4$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  329.2451, найдено 329.2450; ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 (C=O).

*Этиловый эфир (Z)-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновой кислоты гас-12b*

выход 52%, бесцветная жидкость;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85-1.35$  (m, 6H), 1.25 (t,  $J=6.0$  Гц, 3H), 1.49-1.84 (m, 6H), 1.63 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.95-2.28 (m, 6H), 4.15 (q,  $J=6.0$  Гц, 2H), 5.04-5.13 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.5, 17.7, 23.5, 25.8, 26.4, 26.4, 26.5, 26.6, 27.9, 30.8, 31.0, 32.0, 40.0, 52.6, 59.9, 122.4, 124.4, 131.7, 136.9, 175.6$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_2^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  329.2451, найдено 329.2450; ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1735 (C=O).

Полученные сложные эфиры были переведены в соответствующие карбоновые кислоты *гас-1a* и *гас-1b* кипячением с 3 экв. KOH в 96%-EtOH в течение 16-25 часов.

*(E)-5,9-Диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновая кислота гас-1a*

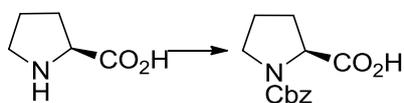
выход 95%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.98-1.33$  (m, 6H), 1.55-1.85 (m, 5H), 1.61 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 2.00-2.08 (m, 4H), 2.17-2.33 (m, 3H), 5.07-5.15 (m, 2H), 10.60 (br.s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.1, 17.7, 25.7, 26.4, 26.4, 26.4, 26.7,$

27.8, 30.7, 30.9, 39.8, 39.9, 52.3, 121.4, 124.3, 131.4, 137.3, 182.2; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{18}H_{31}O_2^+ [M+H]^+$  279.2318, найдено 279.2316; ИК ( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ): 1705 (C=O).

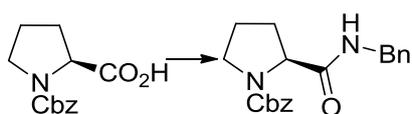
*(Z)*-5,9-Диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновая кислота *rac*-**1b**

выход 93%, бесцветное масло;  $^1H$ -NMR (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.98-1.32 (m, 6H), 1.54-1.84 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.97-2.11 (m, 4H), 2.15-2.31 (m, 3H), 5.09-5.14 (m, 2H), 10.10 (br.s, 1H);  $^{13}C$ -NMR (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 17.7, 23.5, 25.8, 26.4, 26.4, 26.4, 26.6, 27.6, 30.6, 30.9, 32.0, 39.8, 52.5, 122.0, 124.4, 131.7, 137.3, 182.2; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{18}H_{31}O_2^+ [M+H]^+$  279.2318, найдено 279.2316; ИК ( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ): 1720 (C=O).

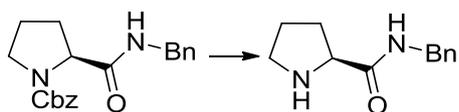
1.4 Получение катализатора **10**



К энергично перемешиваемому раствору *L*-пролина (6.90 г, 0.06 моль) в 30 мл 2М NaOH добавили раствор CbzCl (13.47 г, 0.08 моль) в 22 мл 4М NaOH. Смесь перемешивали 2 часа при температуре 0-5°C. После окончания реакции смесь промыли эфиром (3×10 мл). Водный слой подкислили HCl (конц.) до pH=1, добавили NaCl (нас. р-р, 10 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (4×10 мл). Сушили над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали от осушителя. После удаления растворителя на роторном испарителе получили 14.05 г (94%) (*S*)-1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 76-77°C, лит. т. пл. 78°C [179]).

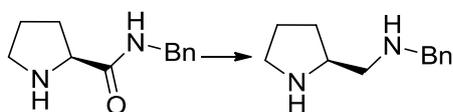


(*S*)-1-((Бензилокси)карбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (5 г, 0.02 моль) растворили в 100 мл ТГФ и при охлаждении (баня со льдом) и перемешивании к раствору добавили  $NEt_3$  (2.121 г, 0.021 моль) и  $ClCO_2Et$  (2.279 г, 0.021 моль). Перемешивали смесь 15 минут. Затем добавили бензиламин (2.247 г, 0.021 моль) и перемешивали еще 1.5 часа при комнатной температуре. После окончания реакции выпавший осадок отфильтровали, промыли ТГФ (20 мл). Из фильтрата удалили растворитель на роторном испарителе, остаток закристаллизовали эфиром. Получили 5.26 г (78%) *N*-бензил-(*S*)-1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-2-карбоксамид в виде белого порошка. (т. пл. 98-100°C, лит. т. пл. 95-97°C [180]).



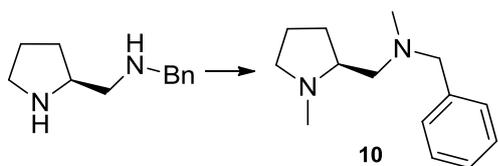
*N*-бензил-(*S*)-1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-2-кар-

боксамид (4 г, 12 ммоль) растворили в 50 мл MeOH, аккуратно добавили при перемешивании Pd/C (400 мг) и стали пропускать водород. После окончания реакции (6 часов, контроль ТСХ) смесь фильтровали, из фильтрата удалили растворитель на роторном испарителе. Получили 2.33 г (97%) (*S*)-*N*-бензилпирролидин-2-карбоксамид в виде бесцветного масла.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.65\text{-}1.76$  (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.49-2.70 (br.s, 1H), 2.84-3.04 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 1H), 4.43 (d,  $J=5.9$  Гц, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.79-8.26 (br.s, 1H) [181].



К ТГФ (абс.) при охлаждении (баня со льдом) аккуратно

порциями добавили литийалюмогидрид (1.291 г, 34.0 ммоль). Затем к полученному раствору прибавили исходный амид (2.331 г, 11.3 ммоль). После этого реакционную смесь кипятили в течение 3 часов. Затем снова охладили смесь до  $0^\circ\text{C}$  и разлагали водой из расчета 3 экв. воды на 1 экв. литийалюмогидрида. При этом наблюдалось выпадение осадка. Смесь довели до кипения и кипятили до абсолютного обесцвечивания осадка. Затем смесь охладили до комнатной температуры, фильтровали. Промыли осадок, собирая фильтрат в отдельную колбу, в которую затем добавили ТГФ, довели до кипения и снова фильтровали. Объединенный осадок перенесли в отдельную колбу, добавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , довели до кипения и снова фильтровали. Из объединенных фильтратов удалили растворители и полученную желтоватую жидкость (2.131 г) перегоняли в вакууме. После перегонки получили чистый фенил-*N*-(((*S*)-пирролидин-2-ил)метил)метиламин (1.5 г, 70%) в виде бесцветной жидкости (т. кип.  $210\text{-}220^\circ\text{C}/0.4$  мм.рт.ст.).  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.28\text{-}1.40$  (m, 1H), 1.62-1.94 (m, 5H), 2.47-2.68 (m, 2H), 2.91 (t,  $J=5.7$  Гц, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.25-7.34 (m, 5H) [182].



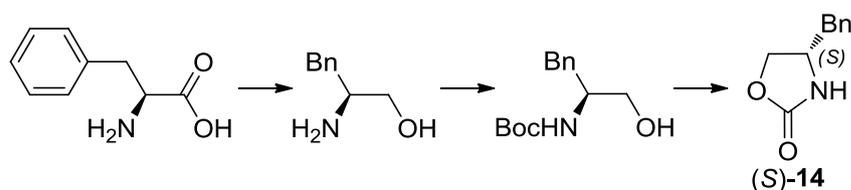
10

Фенил-*N*-(((*S*)-пирролидин-2-ил)метил)метил-амин (1.5

г, 7.9 ммоль) и формальдегид (3.54 мл 37%го раствора, 47.3 ммоль) растворили в 30 мл ацетонитрила и перемешивали 15 минут. Затем добавили попорциями цианоборгидрид

(1.046 г, 16.6 ммоль), перемешивали еще 15 минут и добавили AcOH (3.66 мл). Перемешивали 2 часа, при этом значение pH реакционной смеси сохранялось ~5. Затем удаляли растворитель на роторном испарителе и подщелачивали смесь добавлением конц. KOH до pH~12. Продукт экстрагировали хлористым метиленом, сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, перегоняли остаток в вакууме. Получили 0.8 г (47 %) *N*-метил-*N*-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)(фенил)метиламина **10** в виде бесцветной жидкости. (т. кип. 100-110°C/0.4 мм.рт.ст.) <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.51-1.79 (m, 3H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.44 (d, *J*=13.2 Гц, 1H), 3.58 (d, *J*=13.2 Гц, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H) [182].

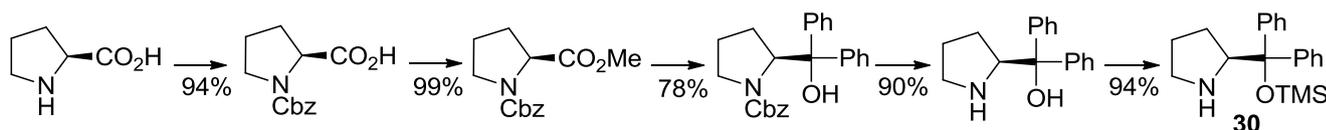
#### 1.5 Получение (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она **14**



К перемешиваемой и охлажденной до 0°C суспензии литийалюмогидрида (11.5 г, 0.3 моль) в абсолютном ТГФ (200 мл) порциями добавили *L*-фенилаланин (10 г, 61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 3 часов. Затем смесь охладили и медленно по каплям прибавили 10% водный раствор NaOH (18 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли ТГФ. Затем твердый осадок снова перенесли в колбу с ТГФ и дополнительно кипятили в течение 1 часа и фильтровали в горячем виде. Из объединенного фильтрата удалили растворитель при пониженном давлении на роторном испарителе, маслообразный остаток закристаллизовали небольшим количеством диэтилового эфира, выделили 8.15 г (выход 89%) *L*-фенилаланинола в виде белого порошка (т. пл. 88-90°C). К охлажденному раствору 3 г (19.9 ммоль) полученного аминспирта в дихлорметане (20 мл) добавили последовательно NEt<sub>3</sub> (2.1 г, 20.8 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (Boc<sub>2</sub>O) (4.53 г, 20.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. Затем промыли солью (2×5 мл), водой (2×5 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. С количественным выходом получили *N*-Boc-защищенный *L*-

фенилаланинол (4.67 г, 19.9 ммоль) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение растворили в ТГФ (20 мл) и охладили до 0°C. Тионилхлорид (11.5 мл, 8 экв.) был добавлен по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После окончания реакции добавили диэтиловый эфир (30 мл), промыли солью (2×15 мл), водой (2×15 мл), органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/ЕтОАс 3:1). Выделили 2.98 г (выход 85%) (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она **14** в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 86-87°C, лит. т. пл. 86-88°C [183]);  $[\alpha]_D^{28} = -63.2$  (С 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.88-2.92 (m, 2H), 4.07-4.19 (m, 2H), 4.44 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 6.04 (br.s, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 3H).

### 1.6 Синтез катализатора (*S*)-**30**



*O*-Триметилсилил- $\alpha,\alpha$ -дифенил-(*S*)-пролинол **30** был получен из *L*-пролина по стандартным методикам с общим выходом 61% [147]. Бесцветное масло. <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.07 (s, 9H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 3H), 1.99 (br.s., 1H), 2.76-2.93 (m, 2H), 4.08 (t, *J*=7.2 Гц, 1H), 7.16-7.41 (m, 8H), 7.46-7.54 (m, 2H).

## 2. Проведение реакций *rac*-**1**, *rac*-**7**, *rac*-**1a** и *rac*-**1b** с 1,1'-би-2-нафтолом в различных условиях и выделение энантиомерно обогащенных кислот **1'**, **1''** и **1b**

### 2.1 Кинетическое разделение геометрически неоднородного (*E/Z*~3:1) цигерола

Смесь 5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновой кислоты *rac*-**1** (195 мг, 0.7 ммоль), (*S*)- или (*R*)-1,1'-би-2-нафтола (100 мг, 0.35 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (144 мг, 0.7 ммоль) и диметиламинопиридина (8.0 мг) в дихлорметане (7.0 мл) перемешивали при комнатной температуре 2 часа (контроль ТСХ). Затем реакционную смесь отфильтровали, фильтрат промыли 10% HCl (2×4 мл), водой (2×5 мл), органический слой сушили над безводным сульфатом магния. После смесь фильтровали от осушителя, растворитель удалили на роторном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/толуол

1:1). Сложные эфиры цигерола и (*S*)- или (*R*)-1,1'-би-2-нафтола были получены с выходом 75% каждый в виде обогащенной смеси диастереомеров (*dr* 10:90 и 87:13 соответственно).

*1-(2-Гидроксинафт-1-ил)нафт-2-ил-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат (S)-4' и (R)-4''*

выход 75%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.80-1.10 (m, 4H), 1.15-1.80 (m, 8H), 1.85-2.25 (m, 6H), 4.90-5.20 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 7.05 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.19-7.41 (m, 7H), 7.50 (t,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.80 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.88 (d,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.95 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 8.10 (d,  $J=10.0$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.1, 16.2, 26.3, 26.8, 27.9, 29.8, 30.1, 30.3, 39.5, 52.2, 133.7, 133.8, 137.2, 137.4, 148.3, 152.1, 174.9; ESI- $\text{HRMS}$  рассчитано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  547.3213, найдено 547.3207; данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 7/3, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 254 нм): (*S*)-**4'**  $t_1$  = 5.67 мин (минор),  $t_2$  = 6.10 (мажор), *dr* = 10:90; (*R*)-**4''**  $t_1$  = 7.70 мин (мажор),  $t_2$  = 8.45 (минор), *dr* = 87:13.

## 2.2 Проведение реакции *rac*-**7** с хиральным (*R*)-БИНОЛом

Реакция 5-метил-2-циклогексилгекс-4-еновой кислоты *rac*-**7** (147 мг, 0.7 ммоль) с (*R*)-1,1'-би-2-нафтолом (100 мг, 0.35 ммоль) проводилась по аналогичной методике при комнатной температуре в течение 2 часов. При этом было получено 134 мг (80%) 1-(*R*)-(2-гидроксинафт-1-ил)нафт-2-ил-5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноата **8** в виде смеси изомеров (*de* 10%) и 35 мг (15%) бис-продукта 1-(2'-(5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноилокси)нафт-1-ил)нафт-2-ил-5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноата **9** в виде смеси изомеров.

*Взаимодействие хлорангидрида *rac*-**7** с (*R*)-БИНОЛом в присутствии органокализатора **10***

К раствору 50 мг (0.24 ммоль) 5-метил-2-циклогексилгекс-4-еновой кислоты **7** в 3 мл бензола при перемешивании добавили 64 мг (0.50 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газов (1.5 часа). Затем растворитель удалили на роторном испарителе и в остатке получили 55 мг чистого хлорангидрида 5-метил-2-циклогексилгекс-4-еновой кислоты **7** в виде бесцветного масла, которое было использовано далее без дополнительной очистки. Раствор (*R*)-1,1'-би-2-нафтола (34 мг, 0.12 ммоль) в 1.5 мл сухого ТГФ охладили до 0°C, затем при перемешивании добавили триэтиламин (24 мг,

0.24 ммоль), катализатор **10** (8 мг, 0.036 ммоль) и хлорангидрид 5-метил-2-циклогексилгекс-4-еновой кислоты (55 мг, 0.24 ммоль) в 0.3 мл ТГФ. Продолжали перемешивание при температуре 0°C 1 час. Затем растворитель удалили на роторном испарителе, продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Получили 30 мг (53%) 1-(*R*)-(2-гидроксинафт-1-ил)нафт-2-ил-5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноата **8** в виде смеси изомеров (*de* 10%).

*1-(R)-(2-Гидроксинафт-1-ил)нафт-2-ил-5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноат 8*

бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.36-0.94 (m, 6H), 1.18-1.81 (m, 11H), 2.10-2.15 (m, 3H), 4.93-5.02 (m, 1H), 5.30-5.46 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 6H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.83-7.91 (dd, *J*=8.8 Гц, 16.1 Гц, 2H), 7.96-8.08 (dd, *J*=8.8 Гц, 27.5 Гц, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.7, 17.9, 25.8, 25.9, 26.1, 26.2, 26.3, 28.0, 28.2, 29.8, 30.0, 30.3, 39.6, 39.6, 51.8, 52.2, 114.5, 114.8, 118.4, 118.6, 121.4, 121.4, 121.8, 123.4, 123.5, 123.7, 124.6, 124.7, 125.8, 125.8, 126.2, 126.7, 127.4, 128.0, 128.3, 129.2, 130.8, 130.8, 132.2, 132.3, 133.4, 133.6, 133.7, 133.8, 148.3, 151.9, 152.1, 174.9, 175.4; IR (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 3449 (OH), 2927, 2853, 1741 (C=O), 1210, 1148. ESI-HRMS: рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 479.2587, найдено 479.2583; данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 7/3, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 254 нм): *t*<sub>1</sub> = 4.45 мин (минор), *t*<sub>2</sub> = 5.12 мин (мажор), *dr* = 40:60.

*1-(R)-(2'-(5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноилокси)нафт-1-ил)нафт-2-ил-5-метил-2-цикло-гексилгекс-4-еноат 9*

бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.58-1.86 (m, 34H), 1.86-2.25 (m, 6H), 4.70-5.05 (m, 2H), 7.14-7.50 (m, 8H), 7.73-8.02 (dd, *J*=9.2 Гц, 23.1 Гц, 4H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.8, 17.9, 25.9, 26.3, 28.2, 29.8, 29.9, 30.1, 30.3, 30.4, 39.5, 52.2, 121.9, 123.8, 125.6, 126.4, 126.7, 127.9, 129.4, 131.6, 133.6, 147.3, 173.8; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>46</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 671.4101, найдено 671.4095.

*2.3 Получение обогащенного цигерола I' и I'' (E/Z~3:1) из эфиров БИНОЛа 4' и 4''*

*Метилловый эфир 5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновой кислоты 5' или 5''*

Твердый LiOH·H<sub>2</sub>O (13 мг, 3.0 ммоль) был добавлен к раствору (*S*)-**4'** или (*R*)-**4''** (415 мг, 0.76 ммоль) в MeOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 7 часов (контроль ТСХ) и затем подкислили ТФА (0.35 мг). Растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (элюент *n*-гексан/толуол 3:1) с получением метиловых эфиров **5'** или **5''** с выходом 80% или 85% соответственно.  $R_f = 0.65$ ; бесцветное масло;  $n_D^{20} = 1.4793$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.90\text{-}1.31$  (m, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.16-1.30 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 5.05-5.15 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.9$ , 17.7, 25.9, 26.3, 26.4, 26.7, 28.1, 30.8, 30.9, 39.9, 51.0, 52.2, 121.7, 124.3, 131.3, 136.9, 176.0. Соответствующие (*S*)-1,1'-би-2-нафтол (196 мг, 90%) или (*R*)-1,1'-би-2-нафтол (184 мг, 85%) были также выделены колоночной хроматографией ( $R_f = 0.25$ ) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 206-208°C, лит. т. пл. 206-210°C [169]).

*Гидролиз эфиров 5'* или *5''* (175 мг, 0.6 ммоль) проводили в 4 мл EtOH в присутствии KOH (100 мг, 1.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 часов (контроль ТСХ). Растворитель удалили на роторном испарителе, остаток разбавили водой (2 мл) и подкислили 15% HCl до значения  $\text{pH} \approx 2$ . Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×2 мл) органический слой сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ . После смесь фильтровали от осушителя, растворитель удалили на роторном испарителе и получили обогащенные цигеролы **1'** или **1''** с выходом 87% или 85% соответственно. **1'**: бесцветное масло,  $[\alpha]_D^{25} = +3.89$  (C 0.36, MeOH); **1''**: бесцветное масло,  $[\alpha]_D^{25} = -3.1$  (C 0.48, MeOH).

#### *Дериватизация полученных обогащенных кислот 1' и 1'' для ВЭЖХ*

Оксалил хлорид (0.19 мл, 2.2 ммоль) был добавлен к раствору цигерола **1'** или **1''** (278 мг, 1.0 ммоль) в сухом бензоле (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удалили на роторном испарителе, к остатку добавили THF (1.0 мл) и  $\text{NEt}_3$  (1.0 ммоль). Полученный раствор порциями добавили к раствору фенола (94 мг, 1.0 ммоль) в THF (1.0 мл) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После окончания реакции осадок отфильтровали, промыли THF (2×1 мл). Растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/толуол 9:1) с получением фениловых эфиров **1'-Ph** или **1''-Ph** с выходом 92% каждый. Бесцветное масло;  $n_D^{20} = 1.5112$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.00\text{-}1.41$  (m, 5H), 1.60 (s, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.55-1.98 (m, 5H), 2.00-2.18 (m, 4H), 2.33-2.50 (m, 3H), 5.08-5.18 (m, 2H), 7.00-7.43 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.1$ , 17.7, 25.7, 26.3, 26.4, 26.7, 28.2, 30.7, 31.0, 40.1, 52.3, 121.8, 122.0, 124.2, 125.6, 129.3, 131.5, 137.3, 150.9, 174.0; EI-MS  $m/z$  354  $[\text{M}]^+$ ; данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-H,

элюент *n*-гексан/изопропанол 7/3, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 254 нм): **1'-Ph**  $t_{\text{мажор}} = 4.83$  мин (80% *ee*), **1''-Ph**  $t_{\text{мажор}} = 6.45$  мин (75% *ee*).

#### 2.4 Синтез диастереомерных эфиров (*R*)-бинола **13a** и **13b**. Общая методика

Раствор (*E*)- или (*Z*)- 5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновой кислоты *rac*-**1a** или *rac*-**1b** (700 мг, 2.5 ммоль), (*R*)-1,1'-би-2-нафтола (721 мг, 2.5 ммоль), дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) (518 мг, 2.5 ммоль) и диметиламинопиридина (ДМАП) (28 мг, 0.23 ммоль) в 25 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов (контроль ТСХ). По окончании реакции смесь фильтровали, фильтрат промывали 10% HCl (2×4 мл), водой (2×5 мл) и сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>. Осушитель отфильтровали, удалили растворитель на роторном испарителе и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент *n*-гексан/толуол 10:1). Получили биоловые эфиры **13a** или **13b** в виде смеси (*R,S*)- и (*R,R*)- диастереомеров (1:1). Смесь диастереомеров **13b** была разделена хроматографически на силикагеле (элюент *n*-гексан/толуол 30:1).

*(E)*-(*R*)-1-(2-Гидроксинафт-1-ил)нафт-2-ил-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат ((*R,S*)-**13a**/*(R,R)*-**13a**)

выход 88%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.37-0.97$  (m, 6H), 1.17-1.77 (m, 6H), 1.56 (s, 1.5H), 1.58 (s, 1.5H), 1.64 (s, 1.5H), 1.66 (s, 1.5H), 1.71 (s, 1.5H), 1.73 (s, 1.5H), 1.94-2.18 (m, 6H), 4.98-5.15 (m, 2H), 5.33 (br.s, 0.5H), 5.43 (br.s, 0.5H), 7.07 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 7.19-7.37 (m, 6H), 7.52 (t,  $J=7.5$  Гц, 1H), 7.84 (d,  $J=7.9$  Гц, 1H), 7.90 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H), 7.98 (d,  $J=8.2$  Гц, 1H), 8.06 (d,  $J=8.9$  Гц, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.1, 16.2, 17.8, 25.8, 25.8, 26.1, 26.1, 26.3, 26.3, 26.3, 26.8, 26.8, 27.9, 28.1, 29.8, 30.0, 30.1, 30.3, 39.6, 39.7, 39.9, 39.9, 51.8, 52.2, 114.6, 114.8, 118.5, 118.6, 121.3, 121.3, 121.9, 123.4, 123.6, 123.7, 124.3, 124.6, 124.8, 125.8, 125.8, 126.3, 126.3, 126.7, 127.4, 127.5, 128.0, 128.1, 128.3, 128.3, 129.1, 129.2, 130.4, 130.8, 130.9, 131.5, 131.6, 132.3, 132.3, 133.6, 133.7, 133.8, 133.8, 137.1, 137.3, 148.3, 152.0, 152.1, 174.9, 175.4$ .

*(Z,2S)*-(*R*)-1-(2-Гидроксинафт-1-ил)нафт-2-ил-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат ((*R,S*)-**13b**)

выход 40%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.55-0.98$  (m, 6H), 1.18-1.74 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.90-2.20 (m, 6H), 4.93-5.08 (m, 2H), 5.36 (br.s, 1H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.16-7.37 (m, 6H), 7.52 (t,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.84 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.91

(d,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J=10.0$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7, 23.5, 25.8, 26.1, 26.2, 26.3, 27.7, 30.1, 30.3, 32.1, 39.6, 52.4, 114.8, 118.5, 121.9, 121.9, 123.5, 123.6, 124.3, 125.8, 126.3, 126.7, 127.4, 128.0, 128.3, 129.2, 130.4, 130.8, 132.2, 133.7, 133.8, 137.3, 148.3, 151.9, 174.9$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  547.3213, найдено 547.3207;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +23.9$  (С 0.37,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 (C=O), 1235 (C-O); Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 220 нм):  $t_{\text{минор}} = 12.8$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 19.5$  мин, диастереомерная чистота продукта 80% *de*.

*(Z,2R)-(R)-1-(2-Гидроксинафт-1-ил)нафт-2-ил-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат ((R,R)-13b)*

выход 39%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.35-0.54$  (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 4H), 1.23-1.79 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.91-2.20 (m, 6H), 5.02-5.08 (m, 2H), 5.45 (br.s, 1H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.19-7.41 (m, 6H), 7.52 (t,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.90 (d,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0$  Гц, 1H), 8.07 (d,  $J=10.0$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7, 23.6, 25.7, 26.1, 26.2, 26.2, 26.5, 27.9, 29.8, 30.0, 32.0, 39.6, 52.0, 114.8, 118.6, 121.9, 122.0, 123.6, 124.2, 124.6, 125.8, 126.3, 126.7, 127.4, 128.0, 128.3, 129.2, 130.4, 130.8, 131.7, 132.3, 133.6, 133.7, 137.4, 148.3, 152.1, 175.4$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  547.3213, найдено 547.3207;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +68.8$  (С 0.38,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1741 (C=O), 1236 (C-O); Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 220 нм):  $t_{\text{мажор}} = 12.9$  мин,  $t_{\text{минор}} = 19.7$  мин, диастереомерная чистота продукта 90% *de*.

Биоловые эфиры (*R,S*)-**13b** и (*R,R*)-**13b** были переведены в энантиомерно обогащенные карбоновые кислоты (*Z,S*)-**1b** (64% *ee*) и (*Z,R*)-**1b** (67% *ee*) соответственно через реакции переэтерификации/гидролиза, описанные выше, с 70-72% выходом. Энантиомерная чистота продуктов определялась методом ВЭЖХ соответствующих динитрофениловых эфиров **1b-DNPE**.

### 3. Стереоселективное $\alpha$ -алкилирование производных оксазолидин-2-она (*S*)-14

#### 3.1 Стереоселективный синтез 3-((*S*)-5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноил)-(*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она (*S,S*)-17

Раствор *n*-BuLi (2.5 М в *n*-гексане, 3.4 мл, 8.46 ммоль) медленно по каплям через септум прибавили к перемешиваемому в токе аргона раствору (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она **14** (1 г, 5.65 ммоль) в абсолютном ТГФ (15 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 часов, затем через септум по каплям добавили раствор 2-циклогексилацетилхлорида в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали еще 2.5 часа при  $-78^{\circ}\text{C}$ , а затем ночь без дополнительного охлаждения (с постепенным повышением температуры до комнатной), затем обработали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл). Органический слой отделили, водный промыли диэтиловым эфиром ( $3 \times 20$  мл). Объединенную органическую фазу промыли солью ( $3 \times 10$  мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/ $\text{EtOAc}$  5:1). Выделили 1.47 г (выход 86%) (*S*)-4-бензил-3-(2-циклогексилацетил)оксазолидин-2-она (*S*)-**16** в виде бесцветных кристаллов (т. пл.  $95-96^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.99-1.38$  (m, 6H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 3.33 (dd,  $J=13.3$  Гц, 2.9 Гц, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.66-4.73 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.0, 26.1, 26.2, 26.2, 33.0, 33.1, 33.2, 34.3, 38.0, 42.7, 55.2, 66.1, 127.3, 129.0, 129.4, 135.4, 153.5, 172.6$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  302.1751, найдено 302.1760;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +20.8$  (С 1.67,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1781 (C=O), 1698 (C=O).

К перемешиваемому раствору диизопропиламина (81 мг, 0.80 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) был по каплям через септум добавлен 2.5 М раствор *n*-BuLi в *n*-гексане (0.32 мл, 0.80 ммоль) в токе аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученной смеси дали нагреться до  $-30^{\circ}\text{C}$ , а затем вновь охладили до  $-78^{\circ}\text{C}$ . К полученному таким образом раствору диизопропиламидлития (ЛДА) был по каплям шприцом через септум добавлен раствор (*S*)-4-бензил-3-(2-циклогексилацетил)оксазолидин-2-она (*S*)-**16** (200 мг, 0.67 ммоль) в ТГФ (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C} - -50^{\circ}\text{C}$  в течение получаса. Затем раствор пренилбромида (120 мг, 0.81 ммоль) в ТГФ (1 мл) был по каплям добавлен шприцом через септум и реакционную смесь перемешивали ночь без

дополнительного охлаждения. По окончании смесь обработали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл). Органический слой отделили, водный промыли диэтиловым эфиром ( $3 \times 10$  мл). Объединенную органическую фазу промыли солью ( $3 \times 10$  мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/ $\text{EtOAc}$  с повышением полярности от 15:1 до 3:1). Выделили 75 мг (30% выход) 3-((*S*)-5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноил)-(*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она (*S,S*)-**17** в виде бесцветных кристаллов (т. пл.  $70\text{--}72^\circ\text{C}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.92\text{--}1.43$  (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.72-1.88 (m, 4H), 2.17-2.32 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 1H), 2.63 (dd,  $J=13.3$  Гц, 9.8 Гц, 1H), 3.22 (dd,  $J=13.4$  Гц, 2.7 Гц, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.05-4.18 (m, 2H), 4.67-4.71 (m, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.8, 25.9, 26.1, 26.4, 28.5, 29.9, 31.3, 33.1, 37.9, 40.4, 48.1, 55.4, 65.6, 121.5, 127.3, 129.0, 129.4, 133.6, 135.7, 153.3, 176.5$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +41.9$  (C 0.94,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1778 (C=O), 1693 (C=O); ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.2377, найдено 370.2367. Данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 220 нм):  $t_{\text{мажор}} = 7.2$  мин,  $t_{\text{минор}} = 9.1$  мин, диастереомерная чистота продукта 96% *de*.

### 3.2 Синтез иминов оксазолидин-2-она (*S*)-**20**, (*S*)-**22** и (*S*)-**24**

#### Этиловый эфир (*E*)-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты **19**

К перемешиваемому раствору диизопропиламина (2.8 г, 0.028 моль) в абсолютном ТГФ (10 мл) был по каплям через септум добавлен 1.6 М раствор *n*-BuLi в *n*-гексане (17.5 мл, 0.028 моль) в токе аргона при  $-25^\circ\text{C}$ . Перемешивали при этой температуре в течение часа. В отдельной двухгорлой колбе приготовили суспензию растертого CuI (10.5 г, 0.055 моль) в ТГФ (35 мл). При перемешивании барботировали смесь аргоном в течение получаса. Затем добавили сухой  $\text{EtOAc}$  (2.43 г, 0.028 моль) и охладили реакционную смесь до  $-110^\circ\text{C}$ . К охлажденной смеси прибавили по каплям шприцом через септум раствор приготовленного ранее ЛДА. Реакционную смесь перемешивали в токе аргона до нагревания до  $-30^\circ\text{C}$ . Затем раствор геранилбромида (3 г, 0.014 моль) в ТГФ (2 мл) был по каплям добавлен шприцом через септум и реакционную смесь перемешивали ночь без дополнительного охлаждения. Смесь обработали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Органический слой отделили, водный промыли диэтиловым эфиром ( $3 \times 15$  мл). Объединенную органическую фазу

промыли солью (3×15 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/EtOAc 30:1). Выделили 2.29 г (73%) этилового эфира (*E*)-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты в виде бесцветной жидкости; <sup>1</sup>H NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (t, *J*=7.2 Гц, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.99-2.11 (m, 4H), 2.33 (d, *J*=3.0 Гц, 4H), 4.14 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 5.07-5.12 (m, 2H) [184].

*Этиловый эфир (E)-2-аллил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты 21*

Исходный эфир **19** (300 мг, 1.34 ммоль) был подвергнут низкотемпературному алкилированию аллилбромидом (186 мг, 1.54 ммоль) в присутствии ЛДА (1.54 ммоль) по методике, аналогичной получению (*S,S*)-**17**. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc 10:1). Выделили 166 мг (47%) этилового эфира (*E*)-2-аллил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты **21** в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25 (t, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.00-2.08 (m, 4H), 2.17-2.48 (m, 5H), 4.13 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 5.01-5.09 (m, 4H), 5.70-5.81 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.4, 17.7, 25.7, 26.7, 30.2, 34.3, 39.8, 45.7, 46.9, 60.2, 116.6, 121.0, 124.3, 131.4, 135.7, 137.3, 175.3; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 265.2162, найдено 265.2165.

Полученные сложные эфиры **19** и **21** были переведены в соответствующие карбоновые кислоты кипячением с 3 экв. KOH в 96% EtOH в течение 6-12 часов. Последние без дополнительной очистки были запущены в реакцию с пивалоилхлоридом (1.2 экв.), проводимую в ТГФ в атмосфере аргона в присутствии 2 экв. NEt<sub>3</sub>. Реакционные смеси перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем растворитель удалили на роторном испарителе, полученные в остатке смешанные ангидриды использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналогично был получен и использован хлорангидрид бромвалериановой кислоты по реакции исходной кислоты с оксалилхлоридом в бензоле.

*Ацилирование (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (S)-14. Общая методика*

Полученные смешанные ангидриды или хлорангидрид бромвалериановой кислоты (3.3 ммоль) в абсолютном ТГФ (1.5 мл) по каплям через септум добавили к раствору литиего амида (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она (*S*)-**14** (3 ммоль) в ТГФ в инертной атмосфере при -78°C. (Амид был получен путем медленного прибавления

раствора *n*-BuLi (1.6 М в *n*-гексане, 2.8 мл) к (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-ону (534 мг, 3 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C и последующего перемешивания в течение 1.5 часов.) Реакционную смесь перемешивали без дополнительного охлаждения ночь и затем обработали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Органический слой отделили, водный промыли диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли солью (3×10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc 10:1 – 3:1).

*3-((E)-5,9-диметилдека-4,8-диеноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-он (S)-20*

выход 42%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.67 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.01-2.10 (m, 4H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.79 (dd, *J*=13.2 Гц, 9.6 Гц, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.32 (dd, *J*=13.3 Гц, 3.0 Гц, 1H), 4.14-4.25 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 5.09-5.22 (m, 2H), 7.22-7.38 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.1, 17.7, 23.0, 25.7, 27.1, 35.8, 38.0, 39.7, 55.2, 66.2, 122.3, 124.3, 127.3, 127.4, 128.9, 129.0, 129.5, 131.5, 135.4, 136.8, 153.5, 173.1; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 378.2040, найдено 378.2020.

*3-((E)-2-аллил-5,9-диметилдека-4,8-диеноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-он (S,S)-22/(S,R)-22*

выход 18%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.61 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.00-2.10 (m, 4H), 2.21-2.52 (m, 5H), 2.69 (dd, *J*=13.2 Гц, 10.2 Гц, 1H), 3.28 (dd, *J*=13.2 Гц, 3.0 Гц, 0.5H), 3.31 (dd, *J*=13.2 Гц, 3.0 Гц, 0.5H), 3.96-4.15 (m, 2H), 4.65-4.71 (m, 1H), 5.00-5.22 (m, 4H), 5.73-5.86 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H) [32].

*3-(5-бромпентаноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-он (S)-24'*

выход 73%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.83-2.03 (m, 4H), 2.79 (dd, *J*=13.2 Гц, 9.6 Гц, 1H), 2.86-3.09 (m, 2H), 3.32 (dd, *J*=13.2 Гц, 3.3 Гц, 1H), 3.47 (t, *J*=6.6 Гц, 2H), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.66-4.74 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H) [185].

Имид (*S*)-**24'** (900 мг, 2.65 ммоль) растворили в 15 мл дихлорметана. При перемешивании добавили последовательно триэтиламин (2.68 г, 26.5 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.66 г, 26.5 ммоль) и гидрохлорид диметиламина (2.16 г, 26.5 ммоль). Перемешивали ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь вылили в 20 мл воды,

экстрагировали EtOAc (5×10 мл). Объединенную органическую фазу промыли солью (3×10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на ротаторном испарителе. Выделили 650 мг (81%) 3-(5-(диметиламино)пентаноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-она (*S*)-**24** в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59-1.80 (m, 4H), 2.3 (s, 6H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.78 (dd, *J*=13.2 Гц, 9.6 Гц, 1H), 2.87-3.02 (m, 2H), 3.32 (dd, *J*=13.2 Гц, 3.0 Гц, 1H), 4.08-4.25 (m, 2H), 4.66-4.71 (m, 1H), 7.18-7.38 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.1, 26.9, 35.3, 37.9, 45.3, 55.1, 59.3, 66.2, 127.2, 127.3, 128.9, 129.0, 129.4, 135.3, 153.5, 173.0; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 305.1860, найдено 305.1858.

#### 4. Синтез энантиомерно обогащенных (*E*)- и (*Z*)- карбоновых кислот **1a** и **1b** и определение их абсолютной конфигурации

##### 4.1 Синтез диастереомерных имидов **17**, **18a** и **18b**

Ацилирование (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она (*S*)-**14** хлорангидридами кислот *rac*-**1a**, *rac*-**1b** и *rac*-**7** проводили по аналогичной приведенной выше методике. Диастереомерные имиды, полученные из гераниола (**18a**) или нерола (**18b**) были разделены хроматографически в системе *n*-гексан/EtOAc 20:1-40:1. Имид 5-метил-2-циклогексилгекс-4-еновой кислоты **17** был выделен в виде смеси (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров (1:1).

##### 3-((*S,E*)-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-он (*S,S*)-**18a**

выход 34%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92-1.32 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.74-1.88 (m, 5H), 1.97-2.04 (m, 4H), 2.31-2.51 (m, 2H), 2.61 (dd, *J*=13.1 Гц, 10.1 Гц, 1H), 3.30 (dd, *J*=13.0 Гц, 2.6 Гц, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.07-5.21 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.2, 17.7, 25.7, 26.4, 26.7, 28.3, 29.9, 31.2, 38.0, 39.9, 40.4, 48.1, 55.5, 65.7, 121.1, 124.2, 127.3, 129.0, 129.4, 131.5, 135.7, 137.2, 153.3, 176.5; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 438.3002, найдено 438.3000; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20.7 (C 1.33, CHCl<sub>3</sub>); ИК (CHCl<sub>3</sub>, см<sup>-1</sup>): 1778 (C=O), 1697 (C=O); Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak OD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм): t<sub>минор</sub> = 7.3 мин, t<sub>мажор</sub> = 8.9 мин, диастереомерная чистота продукта 82% *de*.

*3-((R,E)-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-он*  
*(S,R)-18a*

выход 30%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.84-1.35$  (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 5H), 1.95-2.01 (m, 4H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.70 (dd,  $J=13.2$  Гц, 10.2 Гц, 1H), 3.36 (dd,  $J=13.2$  Гц, 3.1 Гц, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 1H), 5.07-5.11 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.2, 17.7, 25.7, 26.5, 26.5, 27.0, 27.8, 29.7, 31.3, 38.4, 39.9, 40.5, 48.2, 55.7, 65.7, 121.2, 124.2, 127.4, 129.0, 129.5, 131.5, 135.6, 137.4, 153.3, 176.4$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.4$  (C 0.80,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1778 (C=O), 1693 (C=O); Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak OD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 220 нм):  $t_{\text{мажор}} = 7.4$  мин,  $t_{\text{минор}} = 9.0$  мин, диастереомерная чистота продукта 97% *de*.

*3-((S,Z)-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-он*  
*(S,S)-18b*

выход 18%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89-1.31$  (m, 6H), 1.52-1.88 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.94-2.19 (m, 4H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.66 (dd,  $J=13.4$  Гц, 10.3 Гц, 1H), 3.24 (dd,  $J=13.4$  Гц, 2.9 Гц, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 5.15-5.19 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7, 23.6, 25.7, 26.4, 26.6, 28.1, 29.8, 31.2, 32.0, 37.9, 40.4, 48.2, 55.4, 65.6, 122.0, 124.3, 127.3, 128.9, 129.5, 131.6, 135.6, 137.3, 153.3, 176.4$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +22.7$  (C 0.40,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1778 (C=O), 1693 (C=O); Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak OD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 99:1, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 220 нм):  $t_{\text{минор}} = 14.2$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 17.3$  мин, диастереомерная чистота продукта 98% *de*.

*3-((R,Z)-5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноил)-(S)-4-бензилоксазолидин-2-он*  
*(S,R)-18b*

выход 15%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.91-1.31$  (m, 6H), 1.59-1.88 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.00-2.15 (m, 4H), 2.33-2.49 (m, 2H), 2.73 (dd,  $J=13.2$  Гц, 10.2 Гц, 1H), 3.39 (dd,  $J=13.2$  Гц, 2.9 Гц, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 2H), 4.68-4.73 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7, 23.5, 25.7, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 27.3, 29.5, 31.2, 31.9, 38.3, 40.3, 48.4, 55.6, 65.8, 122.0, 124.3, 127.3, 128.9, 129.4, 131.6, 135.6, 137.3, 153.2, 176.1$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.1$  (C 0.67,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1778 (C=O), 1693 (C=O); Данные ВЭЖХ (колонка

Chiralpak OD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 99:1, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм):  $t_{\text{мажор}} = 14.0$  мин,  $t_{\text{минор}} = 17.2$  мин, диастереомерная чистота продукта 84% *de*.

*3-(5-метил-2-циклогексилгекс-4-еноил)-(S,S)-4-бензилоксазолидин-2-он (S,S)-17/(S,R)-17*  
 выход 86%, бесцветные кристаллы (т. пл. 67-71 °С); <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.90$ -  
 1.42 (m, 6H), 1.52-1.94 (m, 10H), 2.29-2.53 (m, 3H), 2.60-2.74 (m, 1H), 3.22 (dd,  $J=13.2$  Гц,  
 2.7 Гц, 0.5H), 3.35 (dd,  $J=13.2$  Гц, 2.7 Гц, 0.5H), 3.75-3.93 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.65-  
 4.73 (m, 1H), 5.06-5.17 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.7$ ,  
 17.8, 25.8, 25.9, 26.4, 27.6, 28.5, 29.5, 29.8, 31.2, 37.8, 38.3, 40.3, 40.4, 48.0, 48.2, 55.4, 55.6,  
 65.6, 65.8, 121.3, 121.4, 127.3, 128.9, 129.4, 133.6, 135.6, 135.6, 153.3, 176.2, 176.5; ESI-  
 HRMS рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 370.2377, найдено 370.2367.

#### 4.2 Гидролиз имидов (*S,S*)-**18a**, (*S,R*)-**18a**, (*S,S*)-**18b** и (*S,R*)-**18b**. Общая методика

Водная перекись (30% раствор, 0.5 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (50 мг, 1.2 ммоль) были добавлены к перемешиваемому раствору соответствующего имида **18a** или **18b** (200 мг, 0.46 ммоль) в смеси ТГФ (4 мл)/H<sub>2</sub>O (1.2 мл). Реакционную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. По окончании реакции Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 мг) был добавлен к смеси. Органический растворитель удалили на роторном испарителе. Остаток обработали раствором 2N NaOH до pH≈12-13 и экстрагировали дихлорметаном (5×5 мл). Водную фазу подкислили HCl (конц.) до pH~1. Продукт экстрагировали EtOAc (5×5 мл), объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/EtOAc 5:1).

*(S,E)-5,9-Диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновая кислота (S)-1a*  
 выход 99%, бесцветное масло;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -3.7$  (C 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

*(R,E)-5,9-Диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновая кислота (R)-1a*  
 выход 90%, бесцветное масло;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4.4$  (C 0.30, CHCl<sub>3</sub>).

*(S,Z)-5,9-Диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновая кислота (S)-1b*  
 выход 94%, бесцветное масло;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -3.5$  (C 0.30, CHCl<sub>3</sub>)

*(R,Z)-5,9-Диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеновая кислота (R)-1b*  
 выход 96%, бесцветное масло;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +3.1$  (C 0.35, CHCl<sub>3</sub>)

### 4.3 Дериватизация полученных карбоновых кислот для ВЭЖХ анализа. Общая методика

2,4-Динитрофенол (7 мг, 0.036 ммоль), ДЦК (9 мг, 0.044 ммоль) и ДМАП (кат.) были добавлены к перемешиваемому раствору карбоновой кислоты **1a** или **1b** (10 мг, 0.036 ммоль) в дихлорметане (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 часов (контроль ТСХ). Выпавший осадок отфильтровали, из фильтрата удалили растворитель на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/EtOAc 10:1). Выделили соответствующие динитрофениловые эфиры **1-DNPE** с количественным выходом.

*(S,E)*-2,4-Динитрофенил 5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат (*S*)-**1a-DNPE** бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.90\text{-}1.43$  (m, 6H), 1.59-1.82 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.91-2.11 (m, 4H), 2.42-2.62 (m, 3H), 5.08-5.23 (m, 2H), 7.43 (d,  $J=9.0$  Гц, 1H), 8.49 (dd,  $J=9.0$  Гц, 2.7 Гц, 1H), 8.90 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.1, 17.6, 25.6, 26.2, 26.5, 27.5, 30.3, 30.9, 39.6, 39.7, 51.9, 120.5, 121.3, 123.9, 126.3, 128.3, 131.5, 137.9, 142.2, 144.6, 148.4, 171.9$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_6^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  467.2153, найдено 467.2148;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -4.97$  (C 0.10,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1773 (C=O), 1603, 1542; Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 99:1, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 254 нм):  $t_{\text{мажор}} = 18.0$  мин,  $t_{\text{минор}} = 19.5$  мин, энантиомерная чистота продукта 80% *ee*.

*(R,E)*-2,4-Динитрофенил 5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат (*R*)-**1a-DNPE** бесцветное масло;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +8.63$  (C 0.94,  $\text{CHCl}_3$ ); Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 99:1, 0.7 мл·мин $^{-1}$ , 254 нм):  $t_{\text{минор}} = 17.8$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 19.2$  мин, энантиомерная чистота продукта 97% *ee*.

*(S,Z)*-2,4-Динитрофенил 5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат (*S*)-**1b-DNPE** бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88\text{-}1.39$  (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.62-1.90 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.99-2.15 (m, 4H), 2.41-2.62 (m, 3H), 5.10-5.22 (m, 2H), 7.43 (d,  $J=9.0$  Гц, 1H), 8.49 (dd,  $J=9.0$  Гц, 2.6 Гц, 1H), 8.90 (d,  $J=2.6$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7, 23.6, 25.8, 26.3, 26.5, 27.5, 30.5, 31.1, 32.1, 39.8, 52.3, 121.4, 121.5, 124.1, 126.5, 128.5, 131.9, 138.2, 142.4, 144.8, 148.6, 172.1$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +2.77$  (C 0.14,  $\text{CHCl}_3$ ); ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1771 (C=O), 1610, 1542; Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak

AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 99:1, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 254 нм):  $t_{\text{мажор}} = 18.4$  мин,  $t_{\text{минор}} = 22.9$  мин, энантиомерная чистота продукта 99% *ee*.

(*R,Z*)-2,4-Динитрофенил 5,9-диметил-2-циклогексилдека-4,8-диеноат (*R*)-**1b-DNPE** бесцветное масло;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -2.66$  (С 1.06, CHCl<sub>3</sub>); Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 99:1, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 254 нм):  $t_{\text{минор}} = 18.9$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 23.1$  мин, энантиомерная чистота продукта 85% *ee*.

#### 4.4 Определение абсолютной конфигурации энантиомеров цигерола **1a** и **1b**

##### Синтез диэтил 2-циклогексилсукцината *rac*-**27** и (*S*)-**27**. Общая методика

Раствор этилового эфира цигерола *rac*-**12** (260 мг, 0.85 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C был барботирован кислород-озоновой смесью со скоростью 0.7 ммоль·мин<sup>-1</sup>. Через 10 минут, когда установилась стабильная голубая окраска раствора, избыток озона удалили барботированием чистым кислородом. Смесью оставили медленно нагреваться до комнатной температуры, затем добавили диметилсульфид (0.3 мл). Через 30 минут растворитель удалили на роторном испарителе, к остатку добавили толуол и снова удалили растворитель при пониженном давлении. Нелетучий остаток разбавили MeCN (9 мл). При охлаждении льдом добавили раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (94 мг) в 1.5 мл воды, 30% водную перекись (0.2 мл) и хлорит натрия (300 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение часа. Ацетонитрил удалили на роторном испарителе, остаток разбавили солью (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Выделили 181 мг неочищенного моноэфира **26**. Последний растворили в смеси дихлорметан (3 мл)/этанол (абс., 280 мкл). Затем ДМАП (15 мг) и ДЦК (386 мг) добавили к охлажденному до 0°C раствору, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. По окончании реакции (контроль методом ГХ-МС) растворитель удалили, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc 95:5). Выделили 137 мг (выход 63%) диэфира *rac*-**27**. <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.22$  (t,  $J=7.3$  Гц, 3H), 1.24 (t,  $J=7.3$  Гц, 3H), 0.89-1.28 (m, 5H), 1.49-1.74 (m, 6H), 2.41 (dt,  $J=12.5$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 2.62-2.73 (m, 2H), 4.10 (q,  $J=7.3$  Гц, 2H), 4.13 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.1, 14.2, 26.1, 26.2, 26.3, 30.1, 30.5, 33.5, 39.9, 47.0, 60.2, 60.4, 172.4, 174.3$ ; ГХ-МС (m/z): [M – OEt]<sup>+</sup> 211.

Энантиомерно обогащенный диэтил 2-циклогексилсукцинат (*S*)-**27** был получен аналогично из соответствующих обогащенных эфиров (*S*)-**12a** и (*S*)-**12b**. Образец, полученный из (*E*)-эфира цигерола (*S*)-**12a** (с энантиочистотой 80% *ee* соответствующей карбоновой кислоты (*S*)-**1a**) имел угол оптического вращения  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.6$  (С 1.0, 1,2-дихлорэтан). Образец, полученный из (*Z*)-эфира цигерола (*S*)-**12b** (с энантиочистотой 99% *ee* соответствующей карбоновой кислоты (*S*)-**1b**) имел угол оптического вращения  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.2$  (С 1.0, 1,2-дихлорэтан). Согласно литературным данным [141,142] (*S*)-диэтил 2-циклогексилсукцинат обладает углом оптического вращения  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +14.9$  (С 2.3,  $\text{CHCl}_3$ ); ( $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -10.6$  для (*R*)-диэтил 2-циклогексилсукцината).

*Синтез 2-циклогексилбутан-1,4-диола rac-28 и (S)-28. Общая методика.*

Диэтил 2-циклогексилсукцинат *rac*-**27** (231 мг, 0.9 ммоль) в абсолютном ТГФ (1 мл) по каплям добавили к перемешиваемой суспензии литийалюмогидрида (100 мг, 2.7 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) при температуре не более 40°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа, затем охладили и осторожно разложили смесью  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (0.5 г) и целита, взятого в том же объеме (если цвет осадка в смеси не переходит в белый, а остается частично серым, также можно осторожно добавить несколько капель воды). Выпавший осадок отфильтровали, промыли ТГФ (20 мл). Из фильтрата удалили растворитель на роторном испарителе, выделили 133 мг (выход 86%) *rac*-**28** в виде вязкого масла.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.90-1.09$  (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.51-1.81 (m, 7H), 3.48-3.67 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.03 (br.s, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.5, 26.6, 26.7, 30.0, 30.1, 33.4, 40.1, 45.0, 61.7, 64.7$  [186]. Энантиомерно обогащенный 2-циклогексилбутан-1,4-диол (*S*)-**28** был получен по той же методике из соответствующего сукцината (*S*)-**27**. Образец, полученный из (*E*)-эфира цигерола (*S*)-**1a** имел угол оптического вращения  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.5$  (С 0.4, EtOH). Согласно литературным данным [187] (*S*)-2-циклогексилбутан-1,4-диол обладает углом оптического вращения  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.5$  (С 0.49, EtOH).

*Синтез дибензоата циклогексилбутан-1,4-диола rac-29 и (S)-29. Общая методика.*

Дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) (194 мг, 0.94 ммоль) медленно (в течение 20 минут) и при охлаждении льдом добавили к перемешиваемому раствору 2-циклогексилбутан-1,4-диола *rac*-**28** (74 мг, 0.43 ммоль), бензойной кислоты (115 мг, 0.94

ммоль) и ДМАП (5 мг) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мг). Реакционную смесь перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре (ТСХ контроль). По окончании реакции растворитель удалили на роторном испарителе, добавили небольшое количество толуола и снова упарили. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  98:2-96:4). Выделили 136 мг (выход 84%) диэфира *rac*-**29**.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05-1.39 (m, 5H), 1.57 (m, 1H), 1.64-1.85 (m, 5H), 1.85-2.10 (m, 3H), 4.31 (dd,  $J=11.4, 6.0$  Гц, 1H), 4.42-4.51 (m, 3H), 7.38-7.49 (m, 4H), 7.50-7.60 (m, 2H), 8.03 (br.d,  $J=7.3$  Гц, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.5, 26.6, 26.7, 28.3, 29.8, 30.3, 39.5, 40.2, 63.7, 65.9, 128.2, 128.3, 129.5, 130.3, 132.7, 132.8, 166.4, 166.5 [186]. Энантимерно обогащенный дибензоат 2-циклогексилбутан-1,4-диол (*S*)-**29** был получен по той же методике из соответствующего диола (*S*)-**28**. Образец, полученный из (*E*)-эфира цигерола (*S*)-**12a** (с энантиочистотой 80% *ee* соответствующей карбоновой кислоты (*S*)-**1a**) имел энантиомерную чистоту 68% *ee* (определено методом ВЭЖХ, колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм:  $t_{\text{минор}}$  = 21.0 мин,  $t_{\text{мажор}}$  = 23.2 мин). Образец, полученный из (*Z*)-эфира цигерола (*S*)-**12b** (с энантиочистотой 99% *ee* соответствующей карбоновой кислоты (*S*)-**1b**) имел энантиомерную чистоту 84% *ee* (определено методом ВЭЖХ в тех же условиях:  $t_{\text{минор}}$  = 20.6 мин,  $t_{\text{мажор}}$  = 23.0 мин);  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -10.3$  (C 0.77,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 5. Синтез энантимерно обогащенных линейных аналогов метапрогерола с помощью органокаталитической асимметрической реакции Михаэля

### 5.1 Органокаталитическая реакция кротонового альдегида с дибензилмалонатом

Смесь катализатора (*S*)-**30** (9.3 мг, 0.03 ммоль, 10 мол. % или 4.7 мг, 5 мол. %), альдегида **31** (40 мг, 0.57 ммоль, 2 экв.), дибензилмалоната **32** (81 мг, 0.29 ммоль, 1 экв.) в растворителе (0.5 мл) перемешивали при температуре -20 - 21°C в течение указанного времени (табл. 2, оп. 11-в реакционную смесь добавили 20 мол. %  $\text{AcOH}$  (3.5 мг), оп. 12-в реакционную смесь добавили 20 мол. %  $\text{AcOLi}$  (3.8 мг)). Образец реакционной смеси для ЯМР-анализа готовили путем пропускания взятой из смеси аликвоты через небольшой слой силикагеля в системе петролейный эфир/этилацетат 3:1 (катализатор при этом остается на силикагеле) и последующего удаления растворителей на роторном испарителе. По достижении определенной конверсии исходного дибензилмалоната (контроль ЯМР, табл. 2) растворитель удалили на роторном испарителе, продукт

выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир/этилацетат 3:1) в виде бесцветного масла.

Дибензил (*R*)-2-(1-метил-3-оксипропил)малонат (*R*)-**33** был получен из 1.88 г дибензилмалоната (реакция в EtOH при 2°C, 10 мол.% **30**, 72 ч) в количестве 1.75 г (75%). <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (d, *J*=6.6 Гц, 3H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.65 (dd, *J*=17.7 Гц, 4.5 Гц, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.50 (d, *J*=6.9 Гц, 1H), 5.16 (s, 4H), 7.25-7.35 (m, 10H), 9.68 (s, 1H) [188]. Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AS-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 9:1, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 254 нм): *t*<sub>минор</sub> = 14.2 мин, *t*<sub>мажор</sub> = 15.7 мин, энантиомерная чистота продукта 86% *ee*.

Рацемический дибензил 2-(1-метил-3-оксипропил)малонат *rac*-**33** был получен взаимодействием кротонового альдегида с дибензилмалонатом в присутствии 1 экв. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и каталитического количества ТЭБА-Cl в толуоле [189].

## 5.2 Синтез алкилзамещенных малонатов **35** и **38**

Дибензил (*R*)-2-(1-метил-3-оксипропил)малонат (*R*)-**33** (1.45 г, 4.1 ммоль) растворили в толуоле (15 мл). Добавили при перемешивании 1,3-пропандиол (305 мг, 4.9 ммоль) и каталитическое количество TsOH. Реакционную смесь кипятили в течение 6 часов, при этом удаляли образующуюся воду с помощью насадки Дина-Старка. Затем реакционную смесь охладили, разбавили диэтиловым эфиром (30 мл) промыли содой (2×10 мл), водой (2×10 мл). Сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Получили 1.65 г (98%) дибензил (*R*)-2-(3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-метилпропил)малоната (*R*)-**34** в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (d, *J*=6.6 Гц, 3H), 1.57-1.83 (m, 3H), 2.00-2.13 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 3.51 (d, *J*=7.2 Гц, 1H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 2H), 4.59 (t, *J*=5.4 Гц, 1H), 5.16 (s, 4H), 7.28-7.40 (m, 10H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.6, 25.7, 29.4, 39.5, 57.0, 65.3, 66.8, 66.9, 100.9, 127.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 135.5, 168.4, 168.5; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 413.1959, найдено 413.1958.

К перемешиваемой суспензии Na (212 мг, 9.2 ммоль) в толуоле (абс., 20 мл) при кипячении был добавлен ацеталь **34** (3.16 г, 7.7 ммоль). Смесь кипятили в течение часа, а затем по каплям прибавили геранилбромид (2 г, 9.2 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь кипятили еще 8 часов. После охлаждения смесь промыли водой (3×10 мл), водный слой экстрагировали эфиром (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали,

растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир/этилацетат 30:1). Выделили 1.77 г (42%) *дибензил 2-(3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-метилпропил)-2-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)малоната 35* в виде бесцветного масла.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (d,  $J=6.6$  Гц, 3H), 1.20-1.49 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.96-2.10 (m, 4H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.69 (d,  $J=6.3$  Гц, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.56 (t,  $J=5.4$  Гц, 1H), 5.07-5.22 (m, 6H), 7.20-7.37 (m, 10H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.0, 17.7, 20.3, 25.7, 26.3, 26.6, 32.3, 33.1, 38.6, 39.9, 41.8, 62.3, 66.8, 66.9, 101.9, 118.6, 124.3, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 131.3, 135.6, 138.2, 170.7, 170.7$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_6^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  549.3211, найдено 549.3210.

Смесь *дибензил (R)-2-(3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-метилпропил)малоната (R)-34* (1.59 г, 3.87 ммоль), 5% Pd/C (170 мг) и MeOH (60 мл) перемешивали в атмосфере водорода 4 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Полученную дикарбоновую кислоту сушили в вакууме масляного насоса. Затем растворили в 30 мл толуола, к раствору добавили EtOH (3 мл) и 1 каплю  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.). Кипятили в течение 2 часов с насадкой Дина-Старка, затем реакционную смесь охладили, разбавили диэтиловым эфиром (60 мл) промыли содой ( $3 \times 20$  мл), водой ( $2 \times 15$  мл) и сушили над безводным хлоридом кальция. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Получили 1.07 г (96%) *диэтил (R)-2-(3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-метилпропил)малоната 36* в виде бесцветного масла.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.07$  (d,  $J=6.9$  Гц, 3H), 1.31 (t,  $J=6.9$  Гц, 6H), 1.51-2.12 (m, 4H), 2.41-2.52 (m, 1H), 3.39 (d,  $J=6.8$  Гц, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.07-4.36 (m, 6H), 4.61 (t,  $J=5.1$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0, 14.1, 17.5, 25.7, 29.2, 39.6, 57.2, 61.5, 61.1, 66.8, 66.9, 101.0, 168.7, 168.8$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_6^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289.1646, найдено 289.1645.

Полученный ацеталь **36**, взятый в количестве 725 мг (2.52 ммоль) был алкилирован пренилбромидом (450 мг, 3.02 ммоль) в присутствии 1.2 экв. ЛДА по приведенной выше методике низкотемпературного алкилирования. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир/этилацетат 10:1).

*Диэтил (R)-2-(3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-метилпропил)-2-(3-метилбут-2-енил)малонат 38* Выход 58%. Бесцветное масло.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.01$  (d,  $J=7.2$  Гц, 3H), 1.24 (t,  $J=6.6$  Гц, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.91-2.21 (m, 4H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.55-

2.63 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 6H), 4.58 (t,  $J=5.1$  Гц, 1H), 4.94-5.08 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 14.3, 15.9, 17.9, 20.2, 25.8, 26.0, 32.4, 38.6, 41.8, 60.8, 66.8, 66.9, 102.1, 118.8, 134.3, 170.9, 171.0$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NaO}_6^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  379.2091, найдено 379.2090.

### 5.3 Синтез 2-((R)-1-(1,3-диоксан-2-ил)пропан-2-ил)-5-метилгекс-4-еновой кислоты **39**

Малонат **38** был подвергнут гидролизу и декарбоксилированию по приведенной выше методике для соединений **3** и **6**. Полученную в виде смеси диастереомеров (1*S*,2*R*)- и (1*R*,2*R*)- (55:45 *dr* согласно данным спектра  $^1\text{H}$  ЯМР) кислоту **39** для ВЭЖХ анализа и определения энантиомерной чистоты переводили в соответствующий динитрофениловый эфир (аналогично обогащенным карбоновым кислотам **1a** и **1b**).

#### 2-((R)-1-(1,3-Диоксан-2-ил)пропан-2-ил)-5-метилгекс-4-еновая кислота (1*S*,2*R*)/(1*R*,2*R*)-**39**

Выход 82%. Бесцветное масло.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (d,  $J=6.0$  Гц, 3H), 1.26-1.65 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.00-2.50 (m, 4H), 2.55-2.64 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 4.08-4.24 (m, 2H), 4.60 (t,  $J=5.1$  Гц, 1H), 4.94-5.00 (m, 0.55H), 5.03-5.08 (m, 0.45H), 10.8 (br.s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.8, 17.9, 20.1, 20.3, 25.8, 26.0, 26.1, 32.2, 41.4, 41.6, 57.8, 61.7, 66.8, 66.9, 101.1, 117.7, 135.8, 176.4, 179.1$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_4^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  279.1567, найдено 279.1576.

#### 2,4-Динитрофенил 2-((R)-1-(1,3-диоксан-2-ил)пропан-2-ил)-5-метилгекс-4-еноат **39-DNPE**

Выход 79%. Желтоватое масло.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.09$  (d,  $J=5.4$  Гц, ~1.5H), 1.11 (d,  $J=5.4$  Гц, ~1.5H), 1.27-1.93 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.02-2.56 (m, 4H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 2H), 4.10-4.28 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 5.10-5.21 (m, 1H), 7.43 (d,  $J=9.0$  Гц, ~0.5H), 7.47 (d,  $J=9.0$  Гц, ~0.5H), 8.49 (dd,  $J=8.7$  Гц, 2.7 Гц, 1H), 8.90 (d,  $J=2.7$  Гц, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.1, 17.1, 17.9, 25.9, 26.1, 26.3, 27.9, 30.6, 30.8, 39.6, 50.8, 51.0, 67.0, 100.8, 101.1, 120.7, 120.8, 121.5, 126.5, 126.6, 128.6, 134.4, 134.5, 142.3, 144.9, 148.6, 148.6, 171.6, 171.8$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaN}_2\text{O}_8^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  445.1581, найдено 445.1576. Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AS-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 7:3,  $0.7 \text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$ , 254 нм):  $t_{\text{минор}} = 9.9$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 10.7$  мин (первый диастеремер),  $t_{\text{минор}} = 14.4$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 15.4$  мин (второй диастеремер), энантиомерная чистота продукта 82% *ee*.

## 6. Синтез энантиомерно обогащенных циклических аналогов метапрогерола с помощью органокалитической асимметрической реакции Михаэля

### 6.1 Органокалитическая реакция $\alpha$ -нитроолефинов **40a-c** с диметилмалонатом

Смесь катализатора **K1**, **K2** или **K3** (10 мол. % или 5 мол. % (оп. 8, табл. 3)), нитроолефина **40a** (25 мг, 0.19 ммоль), диметилмалоната (25.6 мг, 0.19 ммоль) в дихлорметане (0.3 мл) перемешивали в атмосфере аргона при температуре 10 - 40°C в течение указанного времени (табл. 3). Образец реакционной смеси для ЯМР-анализа готовили путем пропускания взятой из смеси аликвоты через небольшой слой силикагеля в системе *n*-гексан/этилацетат 1:1 (катализатор при этом остается на силикагеле) и последующего удаления растворителей на роторном испарителе. По достижении определенной конверсии исходного диметилмалоната (контроль ЯМР, табл. 3) растворитель удалили на роторном испарителе, продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат 10:1) в виде бесцветного масла.

Диметил (*S*)-2-(4-метил-1-нитропент-2-ил)малонат (*S*)-**41a** был получен из 1 г диметилмалоната (реакция при 10°C, 5 мол.% **K1**, 40 ч) в количестве 1.48 г (75%). <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.91-0.94 (m, 6H), 1.29-1.35 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.67 (d, *J*=5.5 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.53 (dd, *J*=13.4, 6.4 Гц, 1H), 4.71 (dd, *J*=13.4, 5.3 Гц, 1H) [163]. Данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 98:2, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 210 нм):  $t_{\text{минор}}$  = 10.6 мин;  $t_{\text{мажор}}$  = 11.2 мин, энантиомерная чистота продукта 81% *ee*. [161,163].

Диметил (*R*)-2-(2-нитро-1-фенилэтил)малонат (*R*)-**41b** был получен из 0.62 г диметилмалоната (реакция в 10 мл абс. толуола при 10°C, 5 мол.% **K1**, 16 ч) в количестве 1.20 г (91%) после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат 7:1) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 59-60°C, лит. т. пл. 60-61°C [160]); <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.58 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (d, *J* 8.9 Hz, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.86-4.98 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 5H). Данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 7:3, 0.7 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм):  $t_{\text{минор}}$  = 22.7 мин,  $t_{\text{мажор}}$  = 24.0 мин, энантиомерная чистота продукта 96% *ee*.

Диметил (*R*)-2-(1-(4-метокси-3-(циклопентилокси)фенил)-2-нитроэтил)малонат (*R*)-**41c** был получен из 0.62 г диметилмалоната (реакция в 10 мл абс. толуола при 10°C,

5 мол.% **K1**, 168 ч) в количестве 1.62 г (87%) после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат 7:1) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 88-90°C, лит. т. пл. 94-96°C [165]); <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59-1.67 (m, 2H), 1.78-1.99 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (d, *J*=9.5 Гц, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.75-4.88 (m, 3H), 6.74-6.82 (m, 3H). Данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak OJ-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 7:3, 1 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм): *t*<sub>мажор</sub> = 11.4 мин, *t*<sub>минор</sub> = 13.4 мин, энантиомерная чистота продукта 90% *ee*.

Рацемический диметил 2-(4-метил-1-нитропент-2-ил)малонат *rac*-**41a** был получен взаимодействием нитроолефина **40a** (1 г, 7.8 ммоль) с диметилмалонатом (1.49 г, 11.3 ммоль) в 5 мл толуола в присутствии 10 мол. % диазобициклоундецена (120 мг, 0.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре, затем вылили в 15 мл EtOAc, промыли 1N HCl (2×10 мл), водой (2×10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат 10:1). Получено 1.78 г (88% выход) соединения *rac*-**41a**.

Рацемические нитроэфир *rac*-**41b** и *rac*-**41c** были получены аналогично взаимодействием нитроолефинов **40b** и **40c** (5.7 ммоль) с диметилмалонатом (2.25 г, 17 ммоль) в 15 мл ТГФ в присутствии 20 мол. % диазобициклооктана (128 мг, 1.14 ммоль) с выходами 90% и 83% соответственно.

## 6.2 Синтез пирролидин-2-онов **42a-c**. Общая методика

Нитроэфир **41a-c** (4 ммоль) и NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.96 г, 4 ммоль) растворили в MeOH (15 мл). Снабдили колбу камерой для сбора водорода и при охлаждении смесью лед-соль порциями при перемешивании прибавили 0.92 г (24.1 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Затем снова охладили и порциями добавили еще 0.92 г (24.1 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Перемешивали ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь обработали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (15 мл), фильтровали, фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат 3:1) [162].

*(3S,4S)-метил 4-изобутил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат 42a*

выход 0.55 г (69%), бесцветные кристаллы (т. пл. 66-68°C);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88-0.92 (m, 6H), 1.30-1.59 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.08 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.92 (s, 1H) [163].

*(3S,4R)-метил 2-оксо-4-фенилпирролидин-3-карбоксилат 42b*

выход 0.62 г (71%), бесцветные кристаллы (т. пл. 120-123°C, лит. т. пл. 94-96°C для (3R,4S)-**42b** [164]);  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.43-3.52 (m, 1H), 3.61 (d,  $J=9.6$  Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H).

*(3S,4R)-метил 4-(4-метокси-3-(циклопентилокси)фенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилат 42c*

выход 0.88 г (66%), бесцветные кристаллы (т. пл. 138-140°C);  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.58-1.69 (m, 2H), 1.79-2.00 (m, 6H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.56 (d,  $J=9.7$  Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.76-4.77 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 3H), 6.93 (s, 1H). (спектральные данные для (3R,4S)-**42c** представлены в работе [163])

*6.3 С-Алкилирование пирролидин-2-онов 42a-с. Общая методика*

Пирролидин-2-он **42a-с** (4.0 ммоль) добавили к кипящей суспензии натрия (92 мг, 4.0 ммоль) в абсолютном толуоле (10 мл). реакционную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение получаса. Затем по каплям добавляли раствор пренилбромид (659 мг, 4.4 ммоль) или геранилхлорида (763 мг, 4.4 ммоль) в 2 мл толуола с такой скоростью, чтобы реакционная смесь умеренно кипела. Реакционную смесь кипятили 5-12 часов (контроль ТСХ, элюент *n*-гексан/этилацетат 5:1). После окончания реакции смесь остудили, нейтрализовали водой (5 мл) при перемешивании. Затем органический слой отделили, водный слой промыли эфиром. Объединенный органический слой промыли водой, солью и сушили над безводным сульфатом натрия.осушитель отфильтровывали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией (с повышением полярности *n*-гексан/этилацетат 9:1 до *n*-гексан/этилацетат 2:1).

*(4S)-Метил 4-изобутил-3-(3-метилбут-2-енил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилат 43a*

выход 0.57 г (53%), бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.82-0.89 (m, 6H), 1.07-1.29 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.51-2.66 (m, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.03 (t,  $J=7.5$  Гц, 1H), 6.38 (br. s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75

МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.2, 21.6, 23.8, 25.9, 29.5, 38.4, 39.2, 41.3, 46.0, 52.1, 58.5, 118.9, 135.8, 171.4, 176.4; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 268.1907, найдено 268.1903.

*(4S)*-Метил 3-((*E*)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат **43a'**

выход 0.77 г (57%), бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.85-0.92 (m, 6H), 1.11-1.73 (m, 12H), 2.06 (m, 4H), 2.56-2.71 (m, 3H), 2.95-3.14 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.08-5.11 (m, 2H), 6.21 (br. s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.5, 17.8, 21.7, 23.8, 26.0, 26.6, 29.3, 32.6, 38.4, 39.2, 40.1, 46.0, 52.1, 58.5, 119.0, 124.2, 131.5, 139.5, 171.4, 176.2; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 336.2533, найдено 336.2529.

*(4R)*-Метил 3-(3-метилбут-2-енил)-2-оксо-4-фенилпирролидин-3-карбоксилат **43b**

выход 0.34 г (59% из 2 ммоль исходного **42b**), бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.79 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.72 (d, *J*=7.5 Гц, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.74-3.94 (m, 2H), 5.13 (t, *J*=7.3 Гц, 1H), 6.67 (br. s, 1H), 7.17 (d, *J*=6.8 Гц, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.4, 26.1, 29.5, 44.8, 46.8, 51.9, 60.9, 118.6, 127.8, 128.1, 128.6, 136.1, 136.6, 170.4, 175.5; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 288.1594, найдено 288.1595.

*(4R)*-Метил 3-(3-метилбут-2-енил)-4-(4-метокси-3-(циклопентилокси)фенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилат **43c**

выход 0.35 г (58% из 1.5 ммоль исходного **42c**), бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.61-1.70 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 6H), 2.72 (d, *J*=7.9 Гц, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48-3.72 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 5.12 (t, *J*=7.2 Гц, 1H), 6.45 (br. s, 1H), 6.69-6.83 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.5, 24.0, 24.0, 26.2, 29.5, 32.9, 32.9, 45.0, 46.3, 52.0, 56.0, 60.7, 80.8, 111.9, 115.7, 118.8, 120.3, 128.8, 135.9, 147.6, 149.8, 170.5, 175.5; ESI-HRMS рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 402.2275, найдено 402.2270.

#### 6.4 Синтез пренилзамещенных пирролидин-2-онов **44a-c** и **44a'**. Общая методика

Исходный пренил- или геранилзамещенный метиловый эфир (0.8 ммоль) растворили в смеси 2 мл метанола и 0.3 мл воды. Добавили 3 экв. твердого КОН (0.13 г, 2.40 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 10-18 часов (контроль реакции по ТСХ, элюент *n*-гексан/этилацетат 2:1). После окончания реакции растворитель удалили на роторном испарителе, полученную массу разбавили водой и промыли эфиром.

Водный слой подкислили разбавленной HCl до pH~5 и экстрагировали дихлорметаном (4x5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Затем осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе, остаток сушили на масляном насосе. Получены замещенные пирролидон 3-карбоновые кислоты.

*4-Изобутил-3-(3-метилбут-2-енил)-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота*

выход 87%, стекловидное бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.84-0.96$  (m, 6H), 1.26-1.76 (m, 9H), 2.49-2.63 (m, 3H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 5.05-5.13 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 11.02 (br.s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.2, 19.3, 21.7, 23.8, 26.1, 29.6, 37.9, 39.3, 46.4, 58.7, 118.8, 136.0, 174.0, 178.3$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 276.1570, найдено 276.1564.

*3-((E)-3,7-Диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутил-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота*

выход 80%, стекловидное бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.82-0.90$  (m, 6H), 1.12-1.70 (m, 12H), 2.03 (m, 4H), 2.48-2.66 (m, 3H), 3.16-3.34 (m, 2H), 5.04-5.06 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.93 (br.s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.4, 17.8, 21.7, 23.9, 25.7, 26.0, 26.8, 29.4, 38.2, 38.8, 40.1, 46.5, 59.8, 119.8, 124.3, 131.4, 138.9, 175.3, 179.7$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NNaO}_3^+$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 344.2196, найдено 344.2189.

*3-(3-метилбут-2-енил)-2-оксо-4-фенилпирролидин-3-карбоновая кислота* и *3-(3-метилбут-2-енил)-4-(4-метокси-3-(циклопентилокси)фенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновая кислота* были использованы для следующей стадии без дополнительной очистки.

Полученные карбоновые кислоты растворили в толуоле и перемешивали при кипячении в течение 6-8 часов (контроль реакции по ТСХ). Затем растворитель удалили при пониженном давлении на роторном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат с повышением полярности от 3:1 до 1:10). Выделили соответствующие декарбоксилированные продукты **44a-c** и **44a'**.

*(3S,4S)/(3R,4S)-4-Изобутил-3-(3-метилбут-2-енил)пирролидин-2-он 44a* (смесь диастереомеров, *dr* 75:25)

выход 75%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87-0.94$  (m, 6H), 1.23-1.75 (m, 9H), 2.04-2.55 (m, 4H), 2.88-2.93 (m, 0.75H), 3.00-3.05 (m, 0.25H), 3.22-3.47 (m, 1H), 5.12-5.17 (m, 1H), 6.22 (br. s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.0, 21.9, 22.0,$

23.5, 23.6, 24.5, 25.9, 25.9, 26.0, 27.9, 36.4, 36.9, 37.5, 43.9, 45.0, 46.0, 46.8, 47.7, 121.2, 121.6, 132.9, 133.7, 180.0; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{13}H_{24}NO^+$   $[M+H]^+$  210.1852, найдено 210.1855. Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 9:1, 1 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм): для основного диастереомера (3*S*,4*S*)-**44a**  $t_{\text{минор}} = 7.0$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 7.6$  мин, энантиомерная чистота продукта 72% *ee*; для минорного диастереомера (3*R*,4*S*)-**44a**  $t_{\text{мажор}} = 7.8$  мин,  $t_{\text{минор}} = 8.2$  мин.

(3*S*,4*S*)/(3*R*,4*S*)-3-((*E*)-3,7-Диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутилпирролидин-2-он **44a'** (смесь диастереомеров, *dr* 95:5)

выход 68%, бесцветное масло; <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.87-0.93$  (m, 6H), 1.26-1.71 (m, 12H), 1.95-2.47 (m, 8H), 2.88-2.93 (m, 0.95H), 3.01-3.06 (m, 0.05H), 3.32-3.46 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 2H), 6.10 (br. s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.3, 17.7, 22.0, 22.4, 23.4, 23.5, 23.7, 24.3, 25.7, 25.9, 26.7, 27.7, 37.3, 37.5, 39.9, 43.9, 46.8, 47.7, 109.8$  (=CH<sub>2</sub>), 121.0, 121.5, 121.8, 124.3, 131.4, 131.6, 137.2, 180.2; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{18}H_{32}NO^+$   $[M+H]^+$  278.2478, найдено 278.2469. Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 9:1, 1 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм): для основного диастереомера (3*S*,4*S*)-**44a'**  $t_{\text{минор}} = 14.4$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 16.1$  мин, энантиомерная чистота продукта 69% *ee*.

(3*S*,4*R*)/(3*R*,4*R*)-3-(3-Метилбут-2-енил)-4-фенилпирролидин-2-он **44b** (смесь диастереомеров, *dr* 70:30)

выход 66%, бесцветные кристаллы (т. пл. 57-60 °С); <sup>1</sup>H-NMR (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.59$  (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 3.31-3.81 (m, 3H), 4.99 (t, *J*=7.3 Гц, 0.3H), 5.07 (t, *J*=7.2 Гц, 0.7H), 6.33 (br. s, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.6, 18.0, 24.7, 25.8, 27.3, 43.8, 46.0, 46.6, 47.5, 48.4, 48.9, 120.5, 121.5, 127.1, 127.3, 127.5, 128.0, 128.1, 128.6, 128.6, 128.8, 128.9, 128.9, 133.1, 134.1, 140.5, 141.8, 179.2$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{15}H_{20}NO^+$   $[M+H]^+$  230.1539, найдено 230.1542. Данные ВЭЖХ (колонка Chiralpak OJ-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 1 мл·мин<sup>-1</sup>, 220 нм): для основного диастереомера (3*S*,4*R*)-**44b**  $t_{\text{мажор}} = 8.7$  мин,  $t_{\text{минор}} = 10.2$  мин, энантиомерная чистота продукта 94% *ee*; для минорного диастереомера (3*R*,4*R*)-**44b**  $t_{\text{мажор}} = 7.1$  мин,  $t_{\text{минор}} = 7.5$  мин.

(3*S*,4*R*)/(3*R*,4*R*)-3-(3-Метилбут-2-енил)-4-(4-метокси-3-(циклопентилокси)фенил)пирролидин-2-он **44c**. Выход 64%, смесь диастереомеров (*dr* 60:40) разделили хромато-

графически на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат 1:1) и затем кристаллизовали из смеси *n*-гексан/ $\text{Et}_2\text{O}$ .

(3*S*,4*R*)-**44c** (основной диастереомер). Выход 29%, бесцветные кристаллы (т. пл. 94-97 °С);  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.59$  (s, 3H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 6H), 2.39 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 1H), 3.21-3.35 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.76-4.78 (m, 1H), 5.07 (t,  $J=7.1$  Гц, 1H), 6.49 (br. s, 1H), 6.76-6.85 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.1, 24.1, 25.9, 27.3, 32.9, 45.6, 48.3, 48.6, 56.3, 80.8, 112.5, 114.7, 119.8, 120.6, 134.0, 134.1, 148.0, 149.4, 178.8$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.2220, найдено 344.2214. Данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak OJ-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 1 мл·мин $^{-1}$ , 220 нм):  $t_{\text{минор}} = 9.5$  мин,  $t_{\text{мажор}} = 12.4$  мин, энантиомерная чистота продукта 91% *ee*.

(3*R*,4*R*)-**44c** (минорный диастереомер). Выход 18%, бесцветные кристаллы (т.пл. 98-101 °С);  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (s, 3H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.77-1.89 (m, 6H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.73-4.74 (m, 1H), 5.01 (t,  $J=6.8$  Гц, 1H), 6.24 (br. s, 1H), 6.71-6.81 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.7, 24.1, 24.2, 24.7, 25.8, 32.9, 32.9, 43.5, 45.6, 47.5, 56.2, 80.7, 112.2, 115.2, 120.1, 121.7, 132.9, 133.0, 147.7, 149.2, 179.6$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.2220, найдено 344.2214. Данные ВЭЖХ (колонок Chiralpak OJ-H, элюент *n*-гексан/изопропанол 95:5, 1 мл·мин $^{-1}$ , 220 нм):  $t_{\text{мажор}} = 7.5$  мин,  $t_{\text{минор}} = 9.3$  мин, энантиомерная чистота продукта 92% *ee*.

### 6.5 Получение карбаматов **45** и **45'**

Исходные пренил- и геранилзамещенный пирролидоны **44a** или **44a'** (0.24 ммоль) растворили в 1 мл сухого дихлорметана. Добавили 2 экв.  $\text{NEt}_3$  (49 мг, 0.48 ммоль), 0.5 экв. ДМАП (15 мг, 0.12 ммоль) и 2 экв.  $\text{Wos}_2\text{O}$  (105 мг, 0.48 ммоль). Перемешивали ночь при комнатной температуре. Затем растворитель удалили, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (с повышением полярности элюента от *n*-гексан/этилацетат 3:1 до 1:10).

*трет*-Бутил 4-изобутил-3-(3-метилбут-2-енил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилат **45** выход 99%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$ -0.93 (m, 6H), 1.18-1.70 (m, 18H), 2.00-2.40 (m, 4H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.0, 21.9, 23.6, 25.8, 27.4, 28.1, 29.7, 33.5, 43.2, 50.2, 50.6$ ,

82.7, 120.7, 134.0, 150.5, 175.5; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{18}H_{31}NNaO_3^+$   $[M+Na]^+$  332.2196, найдено 332.2193.

*трет-Бутил 3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилат 45'*

выход 99%, бесцветное масло;  $^1H$ -NMR (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.87-0.94 (m, 6H), 1.21-1.70 (m, 21H), 2.01-2.43 (m, 8H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 5.07-5.16 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 16.3, 17.7, 21.9, 23.6, 25.7, 26.6, 27.2, 27.9, 28.1, 33.4, 39.8, 43.2, 50.2, 50.5, 82.7, 120.5, 124.2, 131.4, 137.6, 150.4, 175.4; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{23}H_{39}NNaO_3^+$   $[M+Na]^+$  400.2822, найдено 400.2809.

#### 6.6 N-Алкилирование пирролидинонов **44a** и **44a'**. Общая методика

Исходный пирролидинон **44a** или **44a'** (0.24 ммоль) растворили в 1 мл абсолютного ТГФ, добавили 2 экв. гидрида натрия (19 мг, 0.48 ммоль) в виде 60% суспензии в масле. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение часа. Затем добавили 1.2 экв. (0.29 ммоль) соответствующего алкилгалогенида в 0.5 мл ТГФ. Перемешивали ночь при комнатной температуре. В случае этилбромацетата реакцию дополнительно перемешивали при кипячении в течение 6 часов. Контроль окончания реакции по ТСХ (элюент *n*-гексан/этилацетат 5:1). Реакционную смесь обрабатывали водой (10 мл), экстрагировали хлороформом (4x5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Затем осушитель отфильтровали, растворитель удалили на роторном испарителе. Продукты *N*-алкилирования очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент *n*-гексан/этилацетат 5:1).

#### *4-Изобутил-1-метил-3-(3-метилбут-2-енил)пирролидин-2-он 46*

выход 87%, бесцветное масло;  $^1H$ -NMR (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.83-0.90 (m, 6H), 1.14-1.67 (m, 9H), 2.01-2.40 (m, 4H), 2.79-2.98 (m, 4H), 3.27-3.40 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H);  $^{13}C$ -NMR (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 17.9, 22.0, 23.3, 25.8, 25.9, 28.5, 29.7, 34.6, 44.2, 48.5, 54.2, 121.3, 133.4, 176.1; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{14}H_{25}NNaO^+$   $[M+Na]^+$  246.1828, найдено 246.1817.

#### *3-((E)-3,7-Диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутил-1-метилпирролидин-2-он 46'*

выход 83%, бесцветное масло;  $^1H$ -NMR (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.87-0.93 (m, 6H), 1.23-1.71 (m, 12H), 2.01-2.46 (m, 8H), 2.83-2.92 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 1H), 5.07-5.15 (m, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3, 17.7, 21.9, 23.4, 25.7, 25.9, 26.7, 28.4, 29.7, 34.6, 39.9, 44.2, 48.5, 54.2, 109.8$  ( $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 121.1, 124.3, 131.3, 137.1, 176.1; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NNaO}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  314.2454, найдено 314.2451.

*4-Изобутил-1,3-бис(3-метилбут-2-енил)пирролидин-2-он 47*

выход 69%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.81-0.89$  (m, 6H), 1.17-1.71 (m, 15H), 2.01-2.38 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.84 (d,  $J=7.2$  Гц, 2H), 5.08-5.10 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.8, 17.9, 22.0, 23.4, 25.7, 25.8, 25.9, 28.5, 34.6, 40.2, 44.1, 48.7, 51.2, 118.8, 121.4, 133.3, 136.7, 175.5$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  278.2478, найдено 278.2487.

*3-((E)-3,7-Диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутил-1-(3-метилбут-2-енил)пирролидин-2-он 47'*

выход 62%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.86-0.94$  (m, 6H), 1.16-1.76 (m, 18H), 1.94-2.45 (m, 8H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.86 (d,  $J=7.1$  Гц, 2H), 5.10-5.15 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3, 17.7, 17.9, 22.2, 23.0, 25.7, 25.9, 26.1, 26.7, 28.4, 34.7, 39.9, 40.2, 44.2, 48.8, 51.3, 109.8$  ( $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 118.9, 121.2, 124.3, 131.4, 136.8, 137.1, 175.6; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  346.3104, найдено 346.3101.

*1-((E)-3,7-Диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутил-3-(3-метилбут-2-енил)пирролидин-2-он 48*

выход 55%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87-0.93$  (m, 6H), 1.19-1.83 (m, 18H), 2.05-2.41 (m, 8H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.89 (d,  $J=7.0$  Гц, 2H), 5.06-5.15 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.2, 17.7, 18.0, 22.1, 23.4, 25.8, 25.9, 26.1, 27.0, 28.6, 34.7, 39.6, 40.1, 44.2, 48.8, 51.2, 118.7, 121.4, 123.9, 131.7, 133.4, 140.2, 175.6$ ; ESI-HRMS рассчитано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NNaO}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  368.2924, найдено 368.2931.

*1,3-бис((E)-3,7-Диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутилпирролидин-2-он 48'*

выход 55%, бесцветное масло;  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87-0.91$  (m, 6H), 1.18-2.43 (m, 33H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.89 (d,  $J=7.1$  Гц, 2H), 5.09-5.16 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.2, 16.3, 17.7, 17.7, 22.1, 23.4, 25.7, 25.9, 26.4, 26.7, 28.4, 34.6, 39.6, 39.9, 40.1, 44.2, 48.8, 51.2, 109.8$  ( $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 118.8, 121.2, 123.9, 124.3, 131.4,

131.7, 137.1, 140.3, 175.6; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{28}H_{48}NO^+$   $[M+H]^+$  414.3730, найдено 414.3736.

*Этил 2-(4-изобутил-3-(3-метилбут-2-енил)-2-оксопирролидин-1-ил)ацетат 49*

выход 28%, бесцветное масло;  $^1H$ -NMR (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.87-0.93 (m, 6H), 1.15-1.69 (m, 12H), 1.99-2.48 (m, 4H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.93-4.21 (m, 4H), 5.07-5.17 (m, 1H);  $^{13}C$ -NMR (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.2, 17.9, 21.9, 23.3, 25.8, 25.9, 28.3, 34.8, 43.9, 44.2, 48.1, 52.4, 61.2, 121.2, 133.6, 168.8, 176.8; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{17}H_{30}NO_3^+$   $[M+H]^+$  296.2220, найдено 296.2227.

*Этил 2-(3-((E)-3,7-диметилокта-2,6-диенил)-4-изобутил-2-оксопирролидин-1-ил)ацетат 49'*

выход 32%, бесцветное масло;  $^1H$ -NMR (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.87-0.94 (m, 6H), 1.16-1.71 (m, 15H), 1.98-2.50 (m, 8H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.94-4.23 (m, 4H), 5.10-5.18 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR (75 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.2, 16.3, 17.7, 22.1, 23.5, 25.9, 26.0, 26.7, 28.3, 36.8, 39.8, 43.9, 44.1, 48.2, 52.4, 62.2, 121.1, 124.4, 131.4, 137.3, 168.8, 176.8; ESI-HRMS рассчитано для  $C_{22}H_{38}NO_3^+$   $[M+H]^+$  364.2846, найдено 364.2843.

## ВЫВОДЫ

1. Продемонстрирована возможность получения энантиомеров производившейся промышленностью рацемической (*E,Z*)-5,9-диметил-2-циклогексил-4,8-декадиеновой кислоты (активный компонент цигерола) (*E/Z* ~3:1) путем ее диастереоселективной этерификации (*S*)- или (*R*)-энантиомерами 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BINOL) и последующего гидролиза образующихся эфиров.
2. Разработан метод синтеза индивидуальных энантиомерно обогащенных (80-99% *ee*) *E*- и *Z*-изомеров 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты. Метод включает низкотемпературное алкилирование этилового эфира 2-циклогексилуксусной кислоты под действием геранил- или нерилхлорида, взаимодействие хлорангидридов полученных рацематов *E*- и *Z*-цигерола с (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-оном или хиральным спиртом (*R*)-BINOL, разделение образующихся диастереомеров на индивидуальные компоненты с помощью колоночной хроматографии и их селективный гидролиз в условиях, исключающих рацемизацию.
3. Установлена абсолютная конфигурация оптических антиподов (*S*)-2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты с (*E*)- и (*Z*)-конфигурацией двойной связи в изопреноидной цепи на основании анализа характеристичных сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах соответствующих диастереомерных имидов, содержащих фрагмент (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она, и путем их дериватизации в диэтил (*S*)-2-циклогексилсукцинат с известным углом оптического вращения.
4. Разработаны методы асимметрического синтеза неизвестных ранее циклических структурных аналогов метапрогерола – производных пирролидин-2-она, содержащих изопреноидные группы в положении 3 пирролидинового кольца. Метод включает асимметрическое присоединение диметилмалоната к α-нитроолефинам, катализируемое бифункциональным третичным амином, содержащим тиомочевинную группу, восстановительную циклизацию образующихся аддуктов Михаэля и введение изопреноидной группы в α-положение к сложноэфирной группе с помощью стереоселективного алкилирования.
5. Установлено, что реакция термического декарбоксилирования производных пренилмалоновой кислоты, содержащих стереоцентр в β-положении к

карбоксильным группам, протекает нестереоселективно и не может быть использована для асимметрического синтеза аналогов метапрогерола.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

1. Zlotin S.G. Kinetic resolution of racemic (cyclohexyl)(geranyl)acetic acid / S.G. Zlotin, G.V. Kryshstal, G.M. Zhdankina, A.A. Sukhanova, A.S. Kucherenko, B.B. Smirnov, V.A. Tartakovskiy // *Mendeleev Commun.* – **2014**. – Vol. 24. – Issue 5. – P. 257-259
2. Sukhanova A.A. Asymmetric synthesis of 3-prenyl-substituted pyrrolidin-2-ones / A.A. Sukhanova, Y.V. Nelyubina, S.G. Zlotin // *Mendeleev Commun.* – **2016**. – Vol. 26. – Issue 6. –P. 471-473
3. Sukhorukov A.Yu. Stereoselective reactions of nitro compounds in the synthesis of natural compound analogs and active pharmaceutical ingredients / A.Yu. Sukhorukov, A.A. Sukhanova, S.G. Zlotin // *Tetrahedron* – **2016**. – Vol. 72. – Issue 41. –P. 6191-6281
4. Sukhanova A.A. Synthesis and stereochemical assignment of geraniol- and nerol-derived Cygerol enantiomers / A.A. Sukhanova, I.A. Puchkin, A.A. Vasil'ev, S.G. Zlotin // *Tetrahedron: Asymmetry* – **2017**. – Vol. 28. – Issue 12. –P. 1834-1841
5. Zlotin S.G. Kinetic resolution of racemic geranylcyclohexylacetic acid to enantiomers / S.G. Zlotin, G.V. Kryshstal, G.M. Zhdankina, A.A. Sukhanova, A.S. Kucherenko, B.B. Smirnov, V.A. Tartakovskiy // International Conference «Molecular Complexity in Modern Chemistry»: Book of Abstracts. Moscow – **2014**, – P. 270.
6. Суханова А.А. Стере- и энантиоселективный синтез пренилзамещенных пирролидин-2-онов / А.А. Суханова, С.Г. Злотин // IV Всероссийская конференция по органической химии: сб. тез. докл. Москва. – **2015**. – С. 248.
7. Суханова А.А. Синтез и определение абсолютной конфигурации энантиомеров Цигерола, полученных из гераниола и нерола / А.А. Суханова, И.А. Пучкин, А.А. Васильев, С.Г. Злотин // Всероссийская молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии": сб. тез. докл. Новосибирск. – **2018**. – С.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

AIBN азобисизобутиронитрил

BINOL 1,1'-бинафтил-2,2'-диол

Boc *tert*-бутоксикарбонил

BOM бензилоксиметил

BTM бензотетрамизол

Cbz бензилоксикарбонил

Cy циклогексил

DABCO 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DDQ 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

*de* избыток диастереомера

DIPEA диизопропилэтиламин

DMI 1,3-диметилимидазолин-2-он

*dr* отношение диастереомеров

EDC 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

*ee* избыток энантиомера

*er* отношение энантиомеров

ESI-HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией распылением в электрическом поле

HBTM гомобензотетрамизол

HMDS гексаметилдисилазид

LICA изопропилциклогексиламид лития

MS молекулярные сита

NBS *N*-бромсукцинимид

NCS *N*-хлорсукцинимид

NMM *N*-метилморфолин

Piv пивалоил

PMB *p*-метоксибензил

Pu пиридин

RT комнатная температура

TBDPS *tert*-бутилдифенилсилил

TBS *tert*-бутилдиметилсилил

TIPSO триизопропилсилил

TMS триметилсилил

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

ГМФТА гексаметилфосфоротриамид

ДИПА диизопропиламин

ДМАП 4-диметиламинопиридин

ДМСО диметилсульфоксид

ДМФА *N,N*-диметилформаид

ДЦК 1,3-дициклогексилкарбодиимид

ЛДА диизопропиламид лития

РСА рентгеноструктурный анализ

ТГФ тетрагидрофуран

ТСХ тонкослойная хроматография

ТЭБА-Cl хлорид триэтилбензиламмония

ЯМР ядерный магнитный резонанс

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action / Eds G.-Q. Lin, Q.-D. You, J.-F. Cheng // Wiley-VCH, Hoboken, NJ – 2011. – 472 pp.
2. The Practice of Medicinal Chemistry / Ed C. Wermuth // 3rd Edition, Elsevier Ltd. – 2008. – 982 pp.
3. Ohta T. Asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acids catalyzed by BINAP-ruthenium(II) complexes / T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52 – № 14 – pp. 3174-3176.
4. Sturm T. A novel class of ferrocenyl-aryl-based diphosphine ligands for Rh- and Ru-catalysed enantioselective hydrogenation / T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler // Adv. Synth. Cat. – 2003. – Vol. 345 – № 1-2 – pp. 160-164.
5. Scrivanti A. The asymmetric hydrogenation of 2-phenethylacrylic acid as the key step for the enantioselective synthesis of Citralis Nitrile / A. Scrivanti, S. Bovo, A. Ciappa, U. Matteoli // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47 – № 52 – pp. 9261-9265.
6. Magnus N. A. Development of an enantioselective hydrogenation based synthesis of a Glucokinase activator / N. A. Magnus, T. M. Braden, J. Y. Buser, A. C. DeBaillie, P. C. Heath, C. P. Ley, J. R. Remacle, D. L. Varie, T. M. Wilson // Org. Process Res. Dev. – 2012. – Vol. 16 – № 5 – pp. 830-835.
7. Zhao Q.-L. Enantioselective hydrogenation of functionalized olefins catalyzed by Rh-chiral bidentatephosphite complexes / Q.-L. Zhao, X. Miao, L.-L. Wang // Tetrahedron: Asymmetry – 2013. – Vol. 24 – № 2-3 – pp. 104-107.
8. Berthod M. Modified BINAP: The How and the Why / M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire // Chem. Rev. – 2005. – Vol. 105 – № 5 – pp. 1801-1836.
9. van Leeuwen P. W. Phosphite-containing ligands for asymmetric catalysis / P. W. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pàmies, M. Diéguez // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111 – № 3 – pp. 2077-2118.
10. Woodmansee D.H., Pfaltz A., in Iridium Catalysis / Ed P. Andersson // Springer, Berlin, Heidelberg – 2011. – pp. 31-76.
11. Pereira M. M. Synthesis of binaphthyl based phosphine and phosphite ligands / M. M. Pereira, M. J. Calvete, R. M. Carrilho, A. R. Abreu // Chem. Soc. Rev. – 2013. – Vol. 42 – № 16 – pp. 6990-7027.

12. Zhang Z. Asymmetric Hydrogenation of nonaromatic cyclic substrates / Z. Zhang, N. A. Butt, W. Zhang // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116 – № 23 – pp. 14769-14827.
13. Chen X.-S. Chiral phosphine-phosphoramidite ligands in asymmetric catalysis / X.-S. Chen, C.-J. Hou, X.-P. Hu // *Synth. Commun.* – 2016. – Vol. 46 – № 11 – pp. 917-941.
14. Zhu S.-F. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acids / S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou // *Acc. Chem. Res.* – 2017. – Vol. 50 – № 4 – pp. 988-1001.
15. Giroux S. Stereocontrolled synthesis of Dafachronic Acid A, the ligand for the DAF-12 nuclear receptor of *Caenorhabditis elegans* / S. Giroux, E. J. Corey // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129 – № 32 – pp. 9866-9867.
16. Judkins J. C. A nuclear receptor ligand-based probe enables temporal control of *C. elegans* development / J. C. Judkins, P. Mahanti, J. Hoffman, I. Yim, A. Antebi, F. C. Schroeder // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – Vol. 53 – № 8 – pp. 2110-2113.
17. Kinzurik M. I. Mixed bioengineering–chemical synthesis approach for the efficient preparation of  $\Delta^7$ -Dafachronic Acid / M. I. Kinzurik, L. V. Hristov, S. P. T. Matsuda, Z. T. Ball // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16 – № 8 – pp. 2188-2191.
18. Hodous B. L. Enantioselective addition of alcohols to ketenes catalyzed by a planar-chiral azafferrocene: catalytic asymmetric synthesis of arylpropionic acids / B. L. Hodous, J. C. Ruble, G. C. Fu // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121 – № 11 – pp. 2637-2638.
19. Wiskur S. L. Catalytic asymmetric synthesis of esters from ketenes / S. L. Wiskur, G. C. Fu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127 – № 17 – pp. 6176-6177.
20. Fu G. C. Asymmetric catalysis with “Planar-Chiral” derivatives of 4-(dimethylamino)pyridine / G. C. Fu // *Acc. Chem. Res.* – 2004. – Vol. 37 – № 8 – pp. 542-547.
21. Schaefer C. Catalytic asymmetric couplings of ketenes with aldehydes to generate enol esters / C. Schaefer, G. C. Fu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 44 – № 29 – pp. 4606-4608.
22. Noorduyn W. L. Fast attrition-enhanced deracemization of naproxen by a gradual in situ feed / W. L. Noorduyn, B. Kaptein, H. Meekes, W. J. P. van Enckevort, R. M. Kellogg, E. Vlieg // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – Vol. 48 – № 25 – pp. 4581-4583.

23. Narasaka K. Kinetic resolution of  $\alpha$ -arylcarboxylic acid derivatives by a catalytic use of a chiral titanium alkoxide / K. Narasaka, F. Kanai, M. Okudo, N. Miyoshi // *Chem. Lett.* – 1989. – Vol. 18 – № 7 – pp. 1187-1190.
24. *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products* / Eds V. Andrushko, N. Andrushko // 1st Edition, Wiley-VCH, Hoboken, NJ – 2013. – 1836 pp.
25. *Key Chiral Auxiliary Applications* / Ed G. Roos // 2nd Edition, Elsevier Ltd. – 2014. – 1270 pp.
26. Heravi M. M. Applications of oxazolidinones as chiral auxiliaries in the asymmetric alkylation reaction applied to total synthesis / M. M. Heravi, V. Zadsirjan, B. Farajpour // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6 – pp. 30498-30551.
27. Evans D. A. Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates—a practical approach to the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -substituted carboxylic-acid derivatives / D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – Vol. 104 – № 6 – pp. 1737-1739.
28. Evans D. A. New procedure for the direct generation of titanium enolates—diastereoselective bond constructions with representative electrophiles / D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – Vol. 112 – № 22 – pp. 8215-8216.
29. Evans D. A. Chiral enolate design / D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli // *Pure Appl. Chem.* – 1981. – Vol. 53 – № 6 – pp. 1109-1127.
30. Takagi R. Synthesis of norsesiterpene rac- and ent-rhopaloic acid A / R. Takagi, A. Sasaoka, S. Kojima, K. Ohkata // *Chem. Commun.* – 1997. – Vol. 19 – pp. 1887-1888.
31. Takagi R. Stereoselective syntheses of (+)-rhopaloic acid A and (–)-ent- and (±)-rac-rhopaloic acid A / R. Takagi, A. Sasaoka, H. Nishitani, S. Kojima, Y. Hiraga, K. Ohkata // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* – 1998. – Vol. 5 – pp. 925-934.
32. Nishitani H. Asymmetric synthesis of rhopaloic acid A analogues and their biological properties / H. Nishitani, A. Sasaoka, M. Tokumasu, K. Ohkata // *Heterocycles* – 1999. – Vol. 50 – № 1 – pp. 35-38.
33. Shimizu A. Synthesis of the C1-C16 fragment of the marine toxin, laulimalide / A. Shimizu, S. Nishiyama // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38 – № 34 – pp. 6011-6014.

34. Williams D. R. Studies of zoanthamine alkaloids. Enantiocontrolled construction of the tetracyclic hemi-aminal core / D. R. Williams, G. S. Cortez // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39 – № 18 – pp. 2675-2678.
35. Höfle, G. Epothilone A and B—novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: isolation, crystal structure, and conformation in solution / G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1996. – Vol. 35 – № 13-14 – pp. 1567-1569.
36. Gerth K. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria) / K. Gerth, N. Bedrof, G. Hofle, H. Irschik, H. Reichenbach // *J. Antibiot.* – 1996. – Vol. 49 – № 6 – pp. 560-563.
37. Bollag D. M. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a Taxol-like mechanism of action / D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55 – pp. 2325-2333.
38. Yang Z. Total synthesis of Epothilone A: the olefin metathesis approach / Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1997. – Vol. 36 – № 1-2 – pp. 166-168.
39. Evans D. A. Synthesis of the antifungal macrolide antibiotic (+)-roxaticin / D. A. Evans, B. T. Connell // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125 – № 36 – pp. 10899-10905.
40. Maehr H. Microbial products 9. Roxaticin, a new oxo pentaene antibiotic / H. Maehr, R. Yang, L. N. Hong, C. M. Liu, M. H. Hatada, L. J. Todaro // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54 – № 16 – pp. 3816-3819.
41. Jimenez J. I. New lipopeptides from the Caribbean cyanobacterium *Lyngbya majuscula* / J. I. Jimenez, P. J. Scheuer // *J. Nat. Prod.* – 2001. – Vol. 64 – № 2 – pp. 200-203.
42. Chen H. The total synthesis and reassignment of stereochemistry of dragonamide / H. Chen, Y. Feng, Z. Xu, T. Ye // *Tetrahedron* – 2005. – Vol. 61 – № 47 – pp. 11132-11140.
43. Stivala C. E. Studies toward the synthesis of pinnatoxins: the spiroimine fragment / C. E. Stivala, A. Zakarian // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48 – № 39 – pp. 6845-6848.
44. Schmauder A. Concise route to defined stereoisomers of the hydroxy acid of the chondramides / A. Schmauder, S. Müller, M. E. Maier // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64 – № 27 – pp. 6263-6269.

45. Kurashina Y. Stereoselective synthesis of malyngic acid and fulgidic acid / Y. Kurashina, A. Miura, M. Enomoto, S. Kuwahara // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 67 – № 9 – pp. 1649-1653.
46. Sudhakar G. Total synthesis of palmyrolide A and its 5,7-epi isomers / G. Sudhakar, K. J. Reddy, J. B. Nanubolu // *Tetrahedron* – 2013. – Vol. 69 – № 11 – pp. 2419-2429.
47. Le-Le L. The development of a complementary pathway for the synthesis of aliskiren / L. Le-Le, D. Jin-Ying, G. Lian-Xun, H. Fu-She // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13 – № 4 – pp. 1133-1140.
48. Goschke R. The nonchiral bislactim diethoxy ether as a highly stereo-inducing synthon for sterically hindered,  $\gamma$ -branched  $\alpha$ -amino acids: a practical, large-scale route to an intermediate of the novel renin inhibitor Aliskiren / R. Goschke, S. Stutz, W. Heinzelmann, J. Maibaum // *Helv. Chimica Acta.* – 2003. – Vol. 86 – № 8 – pp. 2848-2870.
49. Wang, F. An improved and economical process for the manufacture of the key intermediate of Aliskiren, a new potent renin inhibitor / F. Wang, X.-Y. Xu, F.-Y. Wang, L. Peng, Y. Zhang, F. Tian, L.-X. Wang // *Org. Process Res. Dev.* – 2013. – Vol. 17 – № 11 – pp. 1458-1462.
50. Cini E. Convergent synthesis of the renin inhibitor Aliskiren based on C5–C6 disconnection and CO<sub>2</sub>H–NH<sub>2</sub> equivalence / E. Cini, L. Banfi, G. Barreca, L. Carcone, L. Malpezzi, F. Manetti, G. Marras, M. Rasparini, R. Riva, S. Roseblade, A. Russo, M. Taddei, R. Vitale, A. Zanotti-Gerosa // *Org. Process Res. Dev.* – 2016. – Vol. 20 – № 2 – pp. 270-283.
51. Chung C. W. Y. Chiral auxiliaries in polymer-supported organic synthesis / C. W. Y. Chung, P. H. Toy // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2004. – Vol. 15 – № 3 – pp. 387-399.
52. Allin, S. M. The preparation and first application of a polymer-supported “Evans” oxazolidinone / S. M. Allin, S. J. Shuttleworth // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37 – № 44 – pp. 8023-8026.
53. Dobarro A. Synthesis of  $\beta,\gamma$ -unsaturated N-acyl-2-oxazolidinones / A. Dobarro, D. Velasco // *Tetrahedron* – 1996. – Vol. 52 – № 43 – pp. 13733-13738.
54. J. R. Corte, I. De Lucca, T. Fang, W. Yang, Y. Wang, A. K. Dilger, K. B. Pabbisetty, W. R. Ewing, Y. Zhu, R. R. Wexler, D. J. P. Pinto, M. J. Orwat, L. M. II Smith Macrocycles with hetrocyclic P2' groups as factor XIA inhibitors: Patent US2015/013654. – 2015.

55. Kim D. H. Stereochemistry in enzyme inhibition: synthesis and evaluation of enantiomerically pure 2-benzyl-3-formylpropanoic acids as inhibitors of carboxypeptidase A / D. H. Kim, S. Chung // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1999. – Vol. 10 – № 19 – pp. 3769-3776.
56. Kim D. H. A novel type of structurally simple nonpeptide inhibitors for  $\alpha$ -chymotrypsin. Induced-fit binding of methyl 2-allyl-3-benzene-propanoate to the S2 subsite pocket / D. H. Kim, Z.-H. Li, S. S. Lee, J. Park, S. J. Chung // *Bioorg. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 6 – № 2 – pp. 239-249.
57. Tredwell M. Fluorine-directed diastereoselective iodocyclizations / M. Tredwell, J. A. R. Luft, M. Schuler, K. Tenza, K. N. Houk, V. Gouverneur // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – Vol. 47 – № 2 – pp. 357-360.
58. Negmeldin A. T. The structural requirements of histone deacetylase inhibitors: C4-modified SAHA analogs display dual HDAC6/HDAC8 selectivity / A. T. Negmeldin, J. R. Knoff, M. K. H. Pflum // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 143 – pp. 1790-1806.
59. Czeskis B. A. Synthesis of  $^{14}\text{C}$ -labeled and tritiated AMPA potentiator LY450108 / B. A. Czeskis, D. D. O'Bannon, W. J. Wheeler, D. K. Clodfelter // *J. Label. Comp. Radiopharm.* – 2005. – Vol. 48 – № 2 – pp. 85-100.
60. Oppolzer W. Asymmetric alkylation of N-acylsultams: A general route to enantiomerically pure, crystalline C( $\alpha,\alpha$ )-disubstituted carboxylic acid derivatives / W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30 – № 41 – pp. 5603-5606.
61. Oppolzer W. Asymmetric induction at C( $\beta$ ) and C( $\alpha$ ) of N-enoylsultams by organomagnesium 1,4-addition enolate trapping / W. Oppolzer, G. Poli, A. J. Kingma, C. Starkemann, G. Bernardinelli // *Helv. Chim. Acta.* – 1987. – Vol. 70 – № 8 – pp. 2201-2214.
62. Seebach D. Titanate-mediated transesterifications with functionalized substrates / D. Seebach, E. Hungerbuhler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Zuger // *Synthesis* – 1982. – Vol. 2 – pp. 138-141.
63. Nicolaou K. C. The olefin metathesis approach to epothilone A and its analogues / K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119 – № 34 – pp. 7960-7973.

64. Hasegawa T. A Practical synthesis of optically active (R)-2-propyloctanoic acid: therapeutic agent for Alzheimer's disease / T. Hasegawa, H. Yamamoto // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2000. – Vol. 73 – № 2 – pp. 423-428.
65. K. Kishimoto, H. Nakai A practical synthesis of optically active 2-propylocatanoic acid: Japan Patent 7-98328 – 1995.
66. Manaviazar S. Enantioselective formal total synthesis of the dendrobatidae frog toxin, (+)-pumiliotoxin B, via O-directed alkyne free radical hydrostannation / S. Manaviazar, K. J. Hale, A. LeFranc // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52 – № 17 – pp. 2080-2084.
67. Larcheveque M. Asymmetric alkylation of chiral N,N-disubstituted amides / M. Larcheveque, E. Ignatova, T. Cuvigny // *J. Organomet. Chem.* – 1979. – Vol. 177 – № 1 – pp. 5-15.
68. Myers A.G. Use of pseudoephedrine as a practical chiral auxiliary for asymmetric synthesis / A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116 – № 20 – pp. 9361-9362.
69. Myers A.G. Pseudoephedrine as a practical chiral auxiliary for the synthesis of highly enantiomerically enriched carboxylic acids, alcohols, aldehydes, and ketones / A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119 – № 28 – pp. 6496-6511.
70. Ruck K. Asymmetric alkylation of amide enolates with pseudoephedrine and ephedrine as chiral auxiliaries—unexpected influence of additives / K. Ruck // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1995. – Vol. 34 – № 4 – pp. 433-435.
71. Seebach D. Structure and reactivity of lithium enolates. From Pinacolone to selective C-alkylations of peptides. Difficulties and opportunities afforded by complex structures / D. Seebach // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1988. – Vol. 27 – № 12 – pp. 1624-1654.
72. Vong B. G. Synthetic studies on borrelidin: enantioselective synthesis of the C1-C12 fragment / B. G. Vong, S. Abraham, A. X. Xiang, E. A. Theodorakis // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5 – № 10 – pp. 1617-1620.
73. Furstner A. Total syntheses of amphidinolides B1, B4, G1, H1 and structure revision of amphidinolide H2 / A. Furstner, L. C. Bouchez, L. Morency, J. A. Funel, V. Liepins, F. H. Poree, R. Gilmour, D. Laurich, F. Beaufils, M. Tamiya // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15 – № 16 – pp. 3983-4010.

74. Costa P. R. R. 2,3:4,5-DI-O-Isopropylidene- $\beta$ -d-Fructopyranose as Chiral Auxiliary in Asymmetric  $\alpha$ -Alkylation Of Ester Enolates / P. R. R. Costa, V. F. Ferreira, K. G. Alencar, H. C. A. Filho, C. M. Ferreira, S. Pinheiro // *J. Carbohydr. Chem.* – 1996. – Vol. 15 – № 6 – pp. 691-699.
75. Enholm E. J. Free radical allyl transfers utilizing soluble non-cross-linked polystyrene and carbohydrate scaffold supports / E. J. Enholm, M. E. Gallagher, S. J. Jiang, W. A. Batson // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2 – № 21 – pp. 3355-3357.
76. Enholm E. J. Free radical reactions on soluble supports from ring-opening metathesis / E. J. Enholm, M. E. Gallagher // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3 – № 21 – pp. 3397-3399.
77. Pinheiro S. A pinene-based chiral auxiliary for  $\alpha$ -alkylation and aldol reactions: an unexpected effect of the base on the stereoselectivity / S. Pinheiro, C. B. S. S. Gonçalves, M. B. de Lima, F. M.C. de Farias // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2000. – Vol. 11 – № 17 – pp. 3495-3502.
78. Tanaka F. 1,1'-Binaphthalene-2,2'-diol as a chiral auxiliary. Diastereoselective alkylation of binaphthyl esters, complex-induced proximity effects in enolate formation, and one-step synthesis of an optically active  $\beta$ -substituted ketone / F. Tanaka, M. Node, K. Tanaka, M. Mizuchi, S. Hosoi, M. Nakayama, T. Taga, K. Fuji // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – Vol. 117 – № 49 – pp. 12159-12171.
79. Kawamura M. Asymmetric  $\alpha$ -alkylation of phenylacetates using 2-alkylamino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyls as chiral auxiliaries / M. Kawamura, T. Kurahashi, S. Shiraishi, K. Kudo // *Enantiomer* – 2002. – Vol. 7 – № 6 – pp. 251-260.
80. Ando A. Asymmetric synthesis using chiral bases—enantioselective  $\alpha$ -alkylation of carboxylic acids / A. Ando, T. Shioiri // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1987. – № 9 – pp. 656-658.
81. Matsuo J. Enantioselective  $\alpha$ -alkylation of phenylacetic acid using a chiral bidentate lithium amide as a chiral auxiliary / J. Matsuo, K. Koga // *Chem. Pharm. Bull.* – 1997. – Vol. 45 – № 12 – pp. 2122-2124.
82. Yu K. Lithium enolates in the enantioselective construction of tetrasubstituted carbon centers with chiral lithium amides as noncovalent stereodirecting auxiliaries / K. Yu, P. Lu, J. J. Jackson, T.-A. D. Nguyen, J. Alvarado, C. E. Stivala, Y. Ma, K. A. Mack, T. W. Hayton, D. B. Collum, A. Zakarian // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139 – № 1 – pp. 527-533.

83. Stivala C. E. Highly enantioselective direct alkylation of arylacetic acids with chiral lithium amides as traceless auxiliaries / C. E. Stivala, A. Zakarian // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133 – № 31 – pp. 11936-11939.
84. G. C. Shapiro, R. Chesworth Tetrasubstituted benzenes: Patent WO 2009086277 – 2009.
85. Meyers A. I. Synthesis via 2-oxazolines. IV. Asymmetric synthesis of 2-methylalkanoic acids from a chiral oxazoline / A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – Vol. 96 – № 1 – pp. 268-270.
86. Meyers A. I. Oxazolines. XIV. Asymmetric synthesis of R and S dialkylacetic acids from a single chiral oxazoline / A. I. Meyers, G. Knaus // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – Vol. 96 – № 20 – pp. 6508-6510.
87. Meyers A. I. Synthesis via oxazolines. V. Simultaneous kinetic resolution of sec-alkyl iodides and synthesis of optically active 3-alkylalkanoic acids. Method for determination of absolute configuration and maximum optical rotations / A. I. Meyers, K. Kamata // *J. Org. Chem.* – 1974. – Vol. 39 – № 11 – pp. 1603-1604.
88. Meyers A. I. Oxazolines. XIX. Asymmetric synthesis of 3-substituted alkanolic acids via conjugated addition of organolithium reagents to chiral oxazolines / A. I. Meyers, C. E. Whitten // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – Vol. 97 – № 21 – pp. 6266-6267.
89. Meyers A. I. Asymmetric synthesis of R and S .alpha.-alkylalkanoic acids from metalation and alkylation of chiral 2-oxazolines / A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata, M. E. Ford // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – Vol. 98 – № 2 – pp. 567-576.
90. Meyers A. I. Chiral oxazolines in asymmetric synthesis. Effect of substituents on asymmetric induction / A. I. Meyers, A. Mazzu, C. E. Whitten // *Heterocycles* – 1977. – Vol. 6 – № 7 – pp. 971-977.
91. Hoobler M. A. Origins of stereoselectivity in asymmetric syntheses using chiral oxazolines / M. A. Hoobler, D. E. Bergbreiter, M. Newcomb // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Vol. 100 – № 26 – pp. 8182-8185.
92. Meyers A. I. Stereochemistry of metalation and alkylation of chiral oxazolines. A carbon-13 nuclear magnetic resonance study of lithio oxazolines / A. I. Meyers, E. S. Snyder, J. J. H. Ackerman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1978. – Vol. 100 – № 26 – pp. 8186-8189.
93. Meyers A. I. Chiral oxazolines and their legacy in asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions / A. I. Meyers // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70 – № 16 – pp. 6137-6151.

94. Byström S. Chiral synthesis of (2*s*,3*s*,7*s*)-3,7-dimethylpentadecan-2-yl acetate and propionate, potential sex pheromone components of the pine saw-fly neodiprion sertifer (geoff.) / S. Byström, H.-E. Högberg, T. Norin // *Tetrahedron* – 1981. – Vol. 37 – № 12 – pp. 2249-2254.
95. Huerta F. F. Racemisation in asymmetric synthesis. Dynamic kinetic resolution and related processes in enzyme and metal catalysis / F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall // *Chem. Soc. Rev.* – 2001. – Vol. 30 – № 6 – pp. 321-331.
96. Williams J. M. J., Parker R. J., Neri, C., in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook* / Eds K. Drauz, H. Waldmann // 2nd Edition, Wiley-VCH, Verlag GmbH, Weinheim, Germany – 2002. – pp. 287-312.
97. Rachwalski M. Recent advances in enzymatic and chemical deracemisation of racemic compounds / M. Rachwalski, N. Vermue, F. P. J. T. Rutjes // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – Vol. 42 – № 24 – pp. 9268-9282.
98. Liang J. Dynamic kinetic resolutions catalyzed by a planar-chiral derivative of DMAP: Enantioselective synthesis of protected  $\alpha$ -amino acids from racemic azlactones / J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63 – № 10 – pp. 3154-3155.
99. Huerta F. F. Dynamic kinetic resolution of  $\alpha$ -hydroxy acid esters / F. F. Huerta, Y. R. S. Laxmi, J.-E. Bäckvall // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2 – № 8 – pp. 1037-1040.
100. Chen Y. Asymmetric alcoholysis of cyclic anhydrides/ Y. Chen, P. McDaid, L. Deng // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103 – № 8 – pp. 2965-2983.
101. Dro C. A C<sub>3</sub>-Symmetrical chiral trisoxazoline zinc complex as a functional model for zinc hydrolases: Kinetic resolution of racemic chiral esters by transesterification / C. Dro, S. Bellemin-Laponnaz, R. Welter, L. H. Gade // *Angew. Chem.* – 2004. – Vol. 116 – № 34 – pp. 4579-4582.
102. Tian S.-K. Asymmetric organic catalysis with modified cinchona alkaloids / S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng // *Acc. Chem. Res.* – 2004. – Vol. 37 – № 8 – pp. 621-631.
103. Notte G. T. Kinetic resolution of  $\alpha$ -acetoxy N-acyl oxazolidinethiones by a chiral O-nucleophilic acyl transfer catalyst / G. T. Notte, T. Sammakia, P. J. Steel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127 – № 39 – pp. 13502-13503.
104. Yang X. Benzotetramisole-catalyzed dynamic kinetic resolution of azlactones / X. Yang, G. Lu, V. B. Birman // *Org. Lett.* – 2010 – Vol. 12 – № 4 – pp. 892-895.

105. Lu G. Dynamic Kinetic resolution of azlactones catalyzed by chiral Brønsted acids / G. Lu, V. B. Birman // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13 – № 3 – pp. 356-358.
106. Coumbarides G. S. Efficient parallel resolution of an active ester of 2-phenylpropionic acid using quasi-enantiomeric Evans' oxazolidinones / G. S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, Y. Yohannes // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46 – № 16 – pp. 2897-2902.
107. Shaye A. N. Resolution of pentafluorophenyl 2-phenylpropanoate using combinations of quasi-enantiomeric oxazolidin-2-ones / N. A. Shaye, D. M. Benoit, S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan, J. Eames, Y. Yohannes // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2011. – Vol. 22 – № 4 – pp. 413-438.
108. Birman V. B. Benzotetramisole: A remarkably enantioselective acyl transfer catalyst / V. B. Birman, X. Li // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8 – № 7 – pp. 1351-1354.
109. Birman V. B. Homobenzotetramisole: An effective catalyst for kinetic resolution of aryl-cycloalkanols / V. B. Birman, X. Li // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10 – № 6 – pp. 1115-1118.
110. Shiina I. The first asymmetric esterification of free carboxylic acids with racemic alcohols using benzoic anhydrides and tetramisole derivatives: an application to the kinetic resolution of secondary benzylic alcohols / I. Shiina, K. Nakata // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48 – № 47 – pp. 8314-8317.
111. Shiina I. Kinetic resolution of racemic carboxylic acids using achiral alcohols by the promotion of benzoic anhydrides and tetramisole derivatives: Production of chiral nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their esters / I. Shiina, K. Nakata, Y. Onda // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – № 35 – pp. 5887-5890.
112. Crofford L. J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis / L. J. Crofford // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – Vol. 15 – Suppl. 3 – pp. 1-10.
113. Del Favero A. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout / A. Del Favero // *Side Effects of Drugs Annual* – 1990. – Vol. 14 – pp. 79-100.
114. Kean W. F., Rainsford K., Buchanan W. W., in *Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics* / Ed. K. Rainsford // Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ – 2015. – pp. 237-312.
115. Hillier M. C. Stereoselective synthesis from a process research perspective / M. C. Hillier, P. J. Reider // *Drug Discovery Today* – 2002. – Vol. 7 – № 5 – pp. 303-314.

116. Sharma P. C. Naproxen: An update on physicochemical, analytical and pharmacological aspects / P. C. Sharma, S. Yadav, R. Pahwa, A. Sharma, S. Jain // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.* – Vol. 10 – № 5 – pp. 339-350.
117. Nakata K. An effective kinetic resolution of racemic  $\alpha$ -arylpropanoic acids,  $\alpha$ -arylbutanoic acids, and  $\beta$ -substituted- $\alpha$ -arylpropanoic acids with bis(9-phenanthryl)methanol as a new achiral nucleophile in the asymmetric esterification using carboxylic anhydrides and the acyl-transfer catalyst / K. Nakata, Y. Onda, K. Ono, I. Shiina // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51 – № 43 – pp. 5666-5669.
118. Shiina I. Kinetic resolution of racemic  $\alpha$ -arylalkanoic acids with achiral alcohols via the asymmetric esterification using carboxylic anhydrides and acyl-transfer catalysts / I. Shiina, K. Nakata, K. Ono, Y. Onda, M. Itagaki // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132 – № 33 – pp. 11629-11641.
119. Yang X. Homobenzotetramisole-catalyzed kinetic resolution of  $\alpha$ -aryl-,  $\alpha$ -aryloxy-, and  $\alpha$ -arylthioalkanoic acids / X. Yang, V. B. Birman // *Adv. Synth. Cat.* – 2009. – Vol. 351 – № 14-15 – pp. 2301-2304.
120. Yang X. Kinetic resolution of  $\alpha$ -substituted alkanolic acids promoted by homobenzotetramisole / X. Yang, V. B. Birman // *Chem. Eur. J.* – 2011. – Vol. 17 – № 40 – pp. 11296-11304.
121. Sakuma M. Kinetic resolution of racemic carboxylic acids through asymmetric protolactonization promoted by chiral phosphonous acid diester / M. Sakuma, A. Sakakura, K. Ishihara // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15 – № 11 – pp. 2838-2841.
122. Shimoda Y. Chiral phosphoric acid-catalyzed kinetic resolution via amide bond formation / Y. Shimoda, H. Yamamoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139 – № 20 – pp. 6855-6858.
123. Enders D. Asymmetric [3.3]-sigmatropic rearrangements in organic synthesis / D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1996. – Vol. 7 – № 7 – pp. 1847-1882.
124. Ito H. Asymmetric Claisen rearrangement / H. Ito, T. Taguchi // *Chem. Soc. Rev.* – 1999. – Vol. 28 – № 1 – pp. 43-50.
125. Martín-Castro A. M., Tortosa M., in *Comprehensive Organic Synthesis* / Eds. P. Knochel, G. A. Molander // 2nd Edition, Elsevier Ltd. – 2014. – Vol. 5.20 – pp. 912-977.

126. Ireland R. E. Stereochemical control in the ester enolate Claisen rearrangement. 2. Chairlike vs boatlike transition-state selection / R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56 – № 11 – pp. 3572-3582.
127. Corey E. J. Highly enantioselective and diastereoselective Ireland-Claisen rearrangement of achiral allylic esters / E. J. Corey, D. H. Lee // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113 – № 10 – pp. 4026-4028.
128. Corey E. J. Enantioselective total synthesis of .beta.-Elemene and Fuscol based on entiocontrolled Ireland-Claisen rearrangement / E. J. Corey, B. E. Roberts, B. R. Dixon // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – Vol. 117 – № 1 – pp. 193-196.
129. Seizert C. A. A boron-based Ireland-Claisen approach to the synthesis of pordamacrine A / C. A. Seizert, E. M. Ferreira // *Tetrahedron* – 2017. – Vol. 73 – № 29 – pp. 4186-4194.
130. Brown H. C. Dicyclohexyliodoborane/Triethylamine - a new reagent which achieves the facile enolboration of esters and tertiary amides / H. C. Brown, K. Ganeean // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33 – № 24 – pp. 3421-3424.
131. Ganeean K. Enolboration. 6. Dicyclohexyliodoborane, a versatile reagent for the stereoselective synthesis of either Z or E enolates from representative esters / K. Ganeean, H. C. Brown // *J. Org. Chem.* – 1994. – Vol. 59 – № 9 – pp. 2336-2340.
132. L. S. Bondar, R. A. Okunev: Patent GB 1.173.419 – 1970 (Chem. Abstr., 1970, 72, 54770f).
133. L. S. Bondar, R. A. Okunev: Patent Ger. Offen. DE 1.801.868 – 1970 (Chem. Abstr., 1970, 73, 34814r).
134. J. Nichols, G. F. Bulbenko: Patent Ger. Offen. DE 2.335.067 – 1976 (Chem. Abstr., 1976, 80, 146380x).
135. Chen Y. Parallel kinetic resolutions of monosubstituted succinic anhydrides catalyzed by a modified cinchona alkaloid / Y. Chen, L. Deng // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123 – № 45 – pp. 11302-11303.
136. Hu G. Regioselective benzylation of 6-O-protected and 4,6-O-diprotected hexopyranosides as promoted by chiral and achiral ditertiary 1,2-diamines / G. Hu, A. Vasella // *Helv. Chim. Acta* – 2002. – Vol. 85 – № 12 – pp. 4369-4391.
137. Terakado D. Organocatalytic kinetic resolution of racemic primary alcohols using a chiral 1,2-diamine derived from (S)-proline / D. Terakado, H. Koutaka, T. Oriyama // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2005. – Vol.16 – № 6 – pp. 1157-1165.

138. Terakado D. Catalytic asymmetric acylation of alcohols using a chiral 1,2-diamine derived from (S)-Proline: (1S,2S)-trans-1-benzoyloxy-2-bromocyclohexane / D. Terakado, T. Oriyama // *Org. Synth.* – 2006. – Vol. 83 – pp. 70-79.
139. Dugave C. Cis–trans isomerization of organic molecules and biomolecules: Implications and applications / C. Dugave, L. Demange // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103 – № 7 – pp. 2475-2532.
140. Nowotny S. Chromium(II)-mediated stereodivergent additions of allylic phosphates and halides to aldehydes / S. Nowotny, C. E. Tucker, C. Jubert, P. Knochel // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60 – № 9 – pp. 2762-2772.
141. Stack J. G. New chiral auxiliary for asymmetric thermal reactions: high regio- and .beta.-stereoselectivity in asymmetric radical addition reactions to mixed fumarimides / J. G. Stack, D. P. Curran, J. Rebek, P. Ballester // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991 – Vol. 113 – № 15 – pp. 5918-5920.
142. Stack J. G. A new chiral auxiliary for asymmetric thermal reactions: high stereocontrol in radical addition, allylation, and annulation reactions / J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, P. Ballester // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114 – № 18 – pp. 7007-7018.
143. Berner O. M. Asymmetric Michael additions to nitroalkenes / O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 12 – pp. 1877-1894.
144. Vicario J. L. Organocatalytic enantioselective Michael and hetero-Michael reactions / J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo // *Synthesis* – 2007. – Vol. 14 – pp. 2065-2092.
145. Alemán J. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry / J. Alemán, S. Cabrera // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – Vol. 42 – № 2 – pp. 774-793.
146. Sun B.-F. Total synthesis of natural and pharmaceutical products powered by organocatalytic reactions / B.-F. Sun // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56 – № 17 – pp. 2133-2140.
147. Delaunay D. A new route to oxazolidinones / D. Delaunay, M. L. Corre // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1994. – Vol. 20 – pp. 3041-3042.
148. Jensen K. L. The diarylprolinol silyl ether system: A general organocatalyst / K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen // *Acc. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 45 – № 2 – pp 248-264.

149. Jiang H., Albrecht L., Dickmeiss G., Jensen K. L., Jørgensen K. A., in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* / Ed. P. I. Dalko // Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany – 2013. – pp.33-50.
150. Das J. Benzazepinone calcium channel blockers. 3. Synthesis and structure-activity studies of 3-alkylbenzazepinones / J. Das, D. M. Floyd, S. D. Kimball, K. J. Duff, T. C. Vu, M. W. Lago, R. V. Moquin, V. G. Lee, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, S. Moreland, R. J. Brittain, S. A. Hedberg, G. G. Cucinotta // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35 – № 4 – pp. 773-780.
151. D. Hook, T. Ruch, B. Riss, B. Wietfeld, G. Sedelmeier, M. Napp, M. Baenziger, S. Hawker, L. Ciszewski, L. M. Waykole New Process: Patent WO2008083967 (A2) – 2008.
152. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug / I. Lapin // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7 – № 4 – pp. 471-481.
153. Zhu J. The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system / J. Zhu, E. Mix, B. Winblad // *CNS Drug Rev.* – 2001. – Vol. 7 – № 4 – pp. 387-398.
154. Malykh A. G. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders / A. G. Malykh, M. R. Sadaie // *Drugs* – 2010. – Vol. 70 – № 3 – pp. 287-312.
155. Hamandi K. Pregabalin: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy / K. Hamandi, J. W. Sander // *Seizure* – 2006. – Vol. 15 – № 2 – pp. 73-78.
156. Okino T. Enantioselective Michael reaction of malonates to nitroolefins catalyzed by bifunctional organocatalysts / T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125 – № 42 – pp. 12672-12673.
157. Okino T. Enantio- and diastereoselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins catalyzed by a bifunctional thiourea / T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127 – № 1 – pp. 119-125.
158. Baran R. Enantioselective Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to a nitroalkene catalyzed by chiral squaramides – a key step in the synthesis of pregabalin / R. Baran, E. Veverková, A. Škvorcová, R. Šebesta // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11 – № 44 – pp. 7705-7711.

159. Veverková E. Squaramide-catalyzed Michael addition as a key step for the direct synthesis of GABAergic drugs / E. Veverková, S. Bilka, R. Baran, R. Šebesta // *Synthesis* – 2016. – Vol. 48 – № 10 – pp. 1474-1482.
160. Jakubec P. Stereoselective, nitro-Mannich/lactamisation cascades for the direct synthesis of heavily decorated 5-nitropiperidin-2-ones and related heterocycles / P. Jakubec, D. M. Cockfield, M. Helliwell, J. Raftery, D. J. Dixon // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 8 – pp. 567-578.
161. L. Thijs Processes for making pregabalin and intermediates therefor: Patent US2009312560 (A1) – 2009.
162. Li F. Biscinchona alkaloids as highly efficient bifunctional organocatalysts for the asymmetric conjugate addition of malonates to nitroalkenes at ambient temperature / F. Li, Y.-Z. Li, Z.-S. Jia, M.-H. Xu, P. Tian, G.-Q. Lin // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 67 – № 52 – pp. 10186-10194.
163. Bae H. Y. Unprecedented hydrophobic amplification in noncovalent organocatalysis “on water”: Hydrophobic chiral squaramide catalyzed Michael addition of malonates to nitroalkenes / H. Y. Bae, C. E. Song // *ACS Catal.* – 2015. – Vol. 5 – № 6 – pp. 3613-3619.
164. Perlikowska R. Antinociceptive and antidepressant-like action of endomorphin-2 analogs with proline surrogates in position 2 / R. Perlikowska, J. Piekilna, M. Mazur, R. Koralewski, J. Olczak, J.-C. do Rego, J. Fichna, J. Modranka, T. Janecki, A. Janecka // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22 – № 17 – pp. 4803-4809.
165. Hynes P. S. Organocatalytic asymmetric total synthesis of (R)-Rolipram and formal synthesis of (3S,4R)-Paroxetine / P. S. Hynes, P. A. Stupple, D. J. Dixon // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10 – № 7 – pp. 1389-1391.
166. Ohsawa F. Inhibitory effects of rolipram on partially purified phosphodiesterase 4 from rat brains / F. Ohsawa, M. Yamauchi, H. Nagaso, S. Murakami, J. Baba, A. Sawa // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 77 – № 2 – pp. 147-154.
167. Taylor C. P. Potent and stereospecific anticonvulsant activity of 3-isobutyl GABA relates to in vitro binding at a novel site labeled by tritiated gabapentin / C. P. Taylor, M. G. Vartanian, Y. Po-Wai, C. Bigge, N. Suman-Chauhan, D. R. Hill // *Epilepsy Res.* – 1993. – Vol. 14 – № 1 – pp. 11-15.

168. Belyakov P. A. Mechanistic insight into organic and catalytic reactions by joint studies using mass spectrometry and NMR spectroscopy / P. A. Belyakov, V. I. Kadentsev, A. O. Chizhov, N. G. Kolotyrykina, A. S. Shashkov, V. P. Ananikov // *Mendeleev Commun.* – 2010. – Vol. 20. – № 3. – pp. 125-131.
169. Hu X. An improved and practical approach to essentially enantiopure BINOLs: enantioselective inclusion complexation of (S)-proline / X. Hu, Q. Chang, Z. Shan // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2012. – Vol. 23 – № 18-19 – pp. 1327-1331.
170. Morana F. Organocatalytic asymmetric synthesis of  $\beta$ -aryl- $\beta$ -isocyano esters / F. Morana, A. Basso, R. Riva, L. Banfi, M. Bella // *Adv. Synth. Cat.* – 2012. – Vol. 354 – № 11-12 – pp. 2199-2210.
171. Cai D. Simple and efficient resolution of 1,1'-bi-2-naphthol / D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36 – № 44 – pp. 7991-7994.
172. Meguellati A. New pseudodimeric aurones as palm pocket inhibitors of Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase / A. Meguellati, A. Ahmed-Belkacem, A. Nurisso, W. Yi, R. Brillet, N. Berqouch, L. Chavoutier, A. Fortuné, J.-M. Pawlotsky, A. Boumendjel, M. Peuchmaur // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 115 – pp. 217-229.
173. Vani P. V. S. N. Synthesis of  $\beta$ -ionone / P. V. S. N. Vani, A. S. Chida, R. Srinivasan, M. Chandrasekharam, A. K. Singh // *Synth. Commun.* – 2001. – Vol. 31 – № 2 – pp. 219-224.
174. Ахназарян А. А. Синтез и превращения  $\alpha$ -замещенных  $\delta$ -метил- $\delta$ -окси- $\gamma$ -капролактонов / А. А. Ахназарян, Г. М. Шахназарян, С. А. Казарян, М. А. Дангян // *Журнал общей химии* – 1964. – т. 34 – вып. 5 – стр. 1413-1419.
175. Kryshthal G. V. Synthesis of derivatives of prenylacetic acids by reactions of alkyl malonate, cyanoacetate, and acetoacetate with alkylating reagents in ionic liquids / G. V. Kryshthal, G. M. Zhdankina, S. G. Zlotin // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2004. – Vol. 53 – № 3 – pp. 652-658.
176. Kapferer T. Asymmetric dihydroxylation of  $\beta,\gamma$ -unsaturated carboxylic esters with trisubstituted C=C bonds – enantioselective syntheses of trisubstituted  $\gamma$ -butyrolactones / T. Kapferer, R. Brückner // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 9 – pp. 2119-2133.
177. Hanessian S. The total synthesis of (+)-ionomycin / S. Hanessian, N. G. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – Vol. 112 – № 13 – pp. 5276-5290.

178. Kobayashi S. Rapid access to 6-bromo-5,7-dihydroxyphthalide 5-methyl ether by a CuBr<sub>2</sub>-mediated multi-step reaction: concise total syntheses of hericenone J and 5'-deoxohericenone C (hericene A) / S. Kobayashi, A. Ando, H. Kuroda, S. Ejima, A. Masuyama, I. Ryu // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 67 – № 47 – pp. 9087-9092.
179. De Luca L. Trichloroisocyanuric/TEMPO oxidation of alcohols under mild conditions: A close investigation / L. De Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68 – № 12 – pp. 4999-5001.
180. Ruppin C. Regioselective synthesis of isopropenyl esters by ruthenium catalysed addition of N-protected amino-acids to propyne / C. Ruppin, P. H. Dixneuf, S. Lecolier // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29 – № 42 – pp. 5365-5368.
181. Held I. The catalytic potential of 4-guanidinyipyridines in acylation reactions / I. Held, E. Larionov, C. Bozler, F. Wagner, H. Zipse // *Synthesis* – 2009. – № 13 – pp. 2267-2277.
182. Akahane Y. A New chiral synthesis of Wieland-Miescher ketone catalyzed by a combination of (S)-N-Benzyl-N-(2-pyrrolidinylmethyl)amine derivative and Brønsted acid / Y. Akahane, K. Inomata, Y. Endo // *Heterocycles* – 2009. – Vol. 77 – № 2 – pp. 1065-1078.
183. Dey S. Pd-catalyzed reductive cleavage of NN bond in dibenzyl-1-alkylhydrazine-1,2-dicarboxylates with PMHS: application to a formal enantioselective synthesis of (R)-sitagliptin / S. Dey, S. K. Gadakh, B. B. Ahuja, S. P. Kamble, A. Sudalai // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57 – № 6 – pp. 684-687.
184. Temple K. J. Synthesis of non-natural, frame-shifted isoprenoid diphosphate analogues / K. J. Temple, E. N. Wright, C. A. Fierke, R. A. Gibbs // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18 – № 23 – pp. 6038-6041.
185. Nahrwold M. Conjugates of modified cryptophycins and RGD-peptides enter target cells by endocytosis / M. Nahrwold, C. Weiß, T. Bogner, F. Mertink, J. Conradi, B. Sammet, R. Palmisano, S. R. Gracia, T. Preuße, N. Sewald // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56 – № 5 – pp. 1853-1864.
186. Zhang P. Pd-Catalyzed enantioselective allyl-allyl cross-coupling / P. Zhang, L. A. Brozek, J. P. Morken // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132 – № 31 – pp. 10686-10688.
187. Krause H. Influence of  $\beta$ -arranged substituents in chiral seven-membered rhodium diphosphine rings on asymmetric hydrogenation of amino acid precursors / H. Krause, C. Sailer // *J. Organomet. Chem.* – 1992. – Vol. 423 – № 2 – pp. 271-279.

188. Ghosh S. K. Highly enantioselective and recyclable organocatalytic Michael addition of malonates to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes in aqueous media / S. K. Ghosh, K. Dhungana, A. D. Headley, B. Ni // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10 – № 41 – pp. 8322-8325.
189. Kryshnal G. V. Synthesis of methaprogerol analogs / G. V. Kryshnal, G. M. Zhdankina, A. G. Konoplyannikov, V. A. Tartakovsky, E. P. Serebryakov, B. B. Smirnov, O. A. Konoplyannikova, E. V. Agaeva, S. G. Zlotin // *Russ. Chem. Bull.* – 2012. – Vol. 61 – № 2 – pp. 253-258.