

Лауреаты Нобелевской премии 2021 года

По химии — Беньямин Лист и Дэвид МакМиллан

доктор химических наук С.Г.Злотин

Институт органической химии имени Н.Д.Зелинского РАН (Москва, Россия)

e-mail: zlotin@ioc.ac.ru

В 2021 г. Нобелевская премия по химии присуждена профессорам Беньямину Листу из Института исследования угля Общества Макса Планка (Германия) и Дэвиду МакМиллану из Принстонского университета (США) за разработку асимметрического органокатализа — метода органического синтеза, основанного на применении в качестве катализаторов малых хиральных «безметалльных» органических молекул (органокатализаторов). Преимуществом органокатализаторов перед металлокомплексными катализаторами и ферментами является их меньшая стоимость, простота в обращении и экологичность (зеленая химия). Метод открывает новые возможности для создания более эффективных и лишенных вредных побочных эффектов энантиомерно чистых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: Нобелевская премия, асимметрический органокатализ, энантиоселективный синтез.

Нобелевский комитет 6 октября 2021 г. в Стокгольме назвал имена лауреатов премии по химии: награждены химики-органики Беньямин Лист (Германия) и Дэвид МакМиллан (США) «за разработку асимметричного органокатализа». Независимо друг от друга они создали новый способ построения молекул, основанный на применении в качестве катализаторов малых хиральных «безметалльных» органических молекул (органокатализаторов). «На основе этого метода ведутся исследования новых фармацевтических препаратов, кроме того, он помогает сделать химию более экологичной, — говорится в пресс-релизе Нобелевского комитета. — Органокатализ развивается с поразительной скоростью. Используя такие реакции, исследователи могут теперь более эффективно создавать требуемые соединения, начиная от новых фармацевтических



Беньямин Лист.



Дэвид МакМиллан.

препаратов до молекул, которые могут поглощать свет в солнечных батареях».

Беньямин Лист (Benjamin List) родился 11 января 1968 г. во Франкфурте-на-Майне (Германия). В 1993 г. он окончил химический факультет Свободного университета Берлина и поступил в аспирантуру Франкфуртского университета имени

Гёте, где под руководством профессора Иогана Мульцера (Johann Mulzer) подготовил диссертационную работу «Синтез структурного фрагмента витамина В 12». Блестящая защита диссертации в 1997 г. позволила Беньямину получить стипендию Фонда Александра фон Гумбольта и отправиться в качестве постдока в Научно-исследовательский институт Скриппса (г. Сан-Диего, Калифорния, США). Двухгодичная стажировка и последующая работа в этом институте в качестве ассистента профессора (1999–2003) сыграли огромную роль в его научной биографии. Под влиянием работавших здесь молекулярных биологов Карлоса Барбаса III (Carlos Barbas III) и Ричарда Лернера (Richard Lerner) Лист пришел к идее о том, что принципы ферментативного катализа применимы к катализу простыми, не содержащими металла, хиральными органическими молекулами, названными органокализаторами. В те годы он опубликовал ряд концептуальных работ в этой области химии. В 2003 г. Лист вернулся в Германию, где продолжил начатые в США систематические исследования органокалитических реакций сначала в качестве руководителя исследовательской группы в Институте исследования угля Общества Макса Планка (г. Мюльхайм-ан-дер-Рур), а с 2005 г. — в качестве одного из директоров этого института, руководителя отдела гомогенного катализа. Кроме того, в 2004 г. он стал профессором органической химии Кёльнского университета. С 2017 г. — главный редактор химического журнала «Synlett».

Дэвид МакМиллан (David W.C. MacMillan) родился в г. Белшил (Шотландия) 16 марта 1968 г. Базовое химическое образование получил в Университете Глазго, однако его дальнейшая научная карьера развивалась в США. В 1990 г. он поступил в аспирантуру Калифорнийского университета в Ирвайне, где его научным руководителем был Ларри Оверман (Larry Overman). Темой диссертационной работы Дэвида был стереоконтролируемый синтез бициклических производных тетрагидрофурана, в частности ацетата 7-деацетоксисалициноина — дитерпеноида, который содержится в мягких кораллах *Eunicella stricta*. Получив в 1996 г. ученую степень доктора философии (Ph.D.), МакМиллан переехал на восточное побережье, в Гарвардский университет, где провел два года в качестве постдока под руководством Дэвида Эванса (David Evans). В 1998 г. МакМиллан начал независимые научные исследования в Калифорнийском университете в Беркли, а в 2000 г. возглавил собственную исследовательскую группу в Калифорнийском технологическом институте (г. Пасадена), нацелив ее работу на создание но-

вых методологий асимметрического синтеза с использованием органокализаторов. В 2006 г. Дэвид МакМиллан стал профессором, в 2010 г. — деканом химического факультета Принстонского университета. В настоящее время он занимает одну из наиболее почетных профессорских должностей в этом университете.

Исследования Б. Листа и Д. МакМиллана напрямую связаны с явлением оптической изомерии органических соединений. Идентичные, на первый взгляд, молекулы оптических изомеров (энантиомеров) отличаются друг от друга, как предмет от своего отражения в зеркале. Энантиомеры сложно разделить, так как их основные физико-химические свойства (температуры плавления и кипения, плотность, спектральные характеристики и т.д.) совпадают, а единственное различие — направление вращения плоскости поляризации света, пропускаемого через их растворы (вправо или влево). Поэтому долгое время химикам приходилось работать в основном со смесями энантиомеров (рацематами).

Применение в медицине рацемических лекарственных препаратов привело к печальным результатам. Дело в том, что оптические антиподы лекарств по-разному действуют на организм, построенный из энантиомерно чистых молекул. При этом эффективным может быть лишь один из энантиомеров лекарства, а второй способен вызвать негативные побочные эффекты. В качестве примера можно привести талидомид — препарат, который применялся в ряде европейских стран в 1956–1962 гг. как эффективное снотворное и успокаивающее средство. Однако после приема лекарства, выпущенного в виде рацемата, беременными женщинами у них стали рождаться младенцы с врожденными уродствами. По разным подсчетам было зафиксировано от 8000 до 12000 таких случаев. Как выяснилось впоследствии, причиной несчастий был *R* энантиомер талидомида, обладающий тератогенным действием.

Эта трагедия дала мощный импульс развитию исследований, направленных на создание селективных методов органического синтеза, позволяющих направленно получать безопасный и/или более активный энантиомер продукта. Уже в 70–80-х годах прошлого века эти исследования привели к синтезу комплексов металлов (Rh, Ru, Ti) с энантиомерно чистыми лигандами фосфинового типа или производными природных α -гидроксикислот (в частности, винной кислоты), которые селективно катализировали реакции асимметрического гидрирования [1, 2] и окисления [3, 4]. Металл в таких катализаторах активирует реагенты, а хираль-

ный лиганд передает им геометрическую информацию, необходимую для формирования энантиомерного продукта с заданной абсолютной конфигурацией. В течение трех десятилетий асимметрический металлокомплексный катализ оставался единственной, приемлемой для промышленности, альтернативой ферментативному катализу, свойственному живой природе. Он значительно расширил возможности получения оптически чистых лекарств. Признанием выдающегося значения этого открытия стало присуждение его создателям Уильяму Ноулсу (William S. Knowles), Риоджи Нойори (Ryoji Noyori) и Карлу Барри Шарплесу (Karl Barry Sharpless) в 2001 г. Нобелевской премии по химии*.

Однако наиболее эффективные металлокомплексные катализаторы довольно дороги. Кроме того, некоторые из них токсичны и/или неустойчивы на воздухе и в присутствии влаги. Поэтому уже в 1970-е годы ученые задумались о том, насколько необходим металл в составе катализатора. Не могут ли определенным образом построенные энантиомерно чистые органические молекулы не только передавать реагентам содержащуюся в них геометрическую информацию (как это делают лиганды), но и катализировать химические реакции, беря на себя функцию металла? Вскоре был получен положительный ответ на этот вопрос. Немецкие ученые Золтан Хэджос и Дэвид Пэрриш [5], а также Рудольф Вичерт, Герхард Зауэр и Ульрих Эдер [6] независимо запатентовали в 1971 г. энантиоселективный синтез кетона Виланда—Мишера — ключевого полупродукта в синтезе стероидов. Искомый полупродукт был получен с энантиомерной чистотой 93% путем асимметрической циклизации трикетона **1** с помощью внутримолекулярной альдольной реакции, катализируемой простейшей аминокислотой — (*S*)-пролином (рис.1). Эта реакция оказалась также полезной для энантиоселективного синтеза других хиральных биологически активных веществ, в том числе природного происхождения, содержащих в своем составе карбоциклические структурные фрагменты [7].

Два десятилетия спустя научными группами Эдуарда Серебрякова [8], Джигана Ши [9], Скотта Денмарка [10], Дэна Янга [11], Эрика Якобсена [12] и Элиаса Кори [13] были опубликованы примеры безметалльного энантиоселективного катализа реакций циклоприсоединения, эпоксицирования

* Подробнее см.: *Белянова Л.П.* Лауреаты нобелевской премии по химии 2001 г. — У.Ноулс, Р.Нойори, Б.Шарплесс. Природа. 2002; 1: 67–72. — *Примеч. ред.*

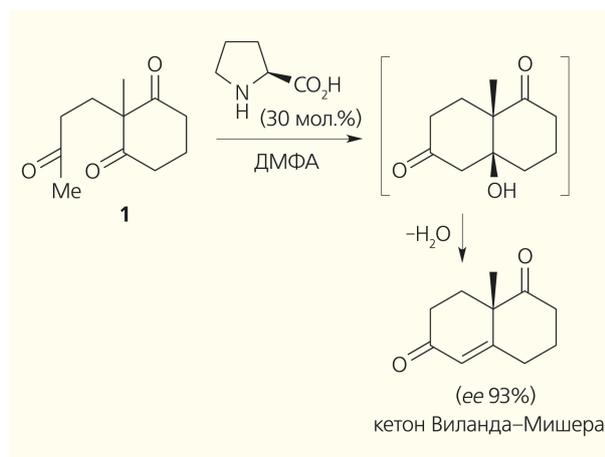


Рис.1. Каталитический асимметрический синтез кетона Виланда—Мишера.

и цианирования кратных связей (*S*)- α,α -дифенилпропионом, энантиомерно чистыми кетонами, полученными из углеводов, а также производные тиомочевин и гуанидина. Эти работы подтвердили, что малые органические молекулы разных типов можно использовать как катализаторы в асимметрическом синтезе. К сожалению, их авторы не оценили в полной мере огромный потенциал полученных результатов как зародышей нового перспективного научного направления, и сначала эти статьи не привлекли к себе значительного внимания научного сообщества.

Ситуация резко изменилась в 2000 г., когда Лист вместе с Лернером и Барбасом установили, что пролин способен эффективно катализировать не только внутримолекулярные, но и межмолекулярные асимметрические кросс-альдольные реакции между ацетоном и различными альдегидами (рис.2) [14]. Стало ясно, что простые аминокислоты, в частности пролин (молярная масса ~115 г/моль),

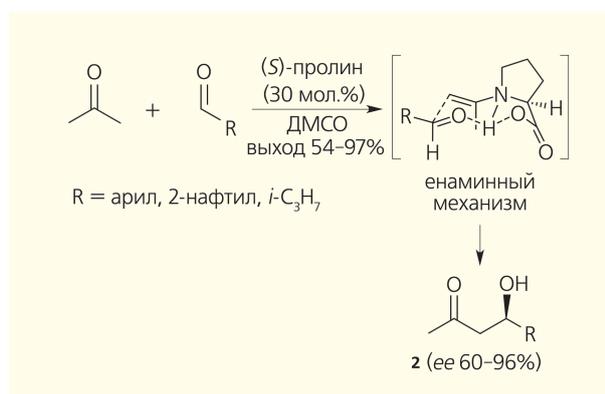


Рис.2. Первая межмолекулярная энантиоселективная альдольная реакция, катализируемая (*S*)-пролином.

могут эффективно катализировать те же реакции, что и природные ферменты — альдозазы типа I, представляющие собой макромолекулярные пептиды ($\sim 1,6 \cdot 10^5$ г/моль) гораздо более сложного строения [15]. При этом механизмы катализа, в данном случае енаминный, также аналогичны.

Практически одновременно МакМиллан с сотрудниками обнаружили, что полученные ими из α -аминокислот хиральные соли имидазолидинона **3** являются высокоселективными катализаторами асимметрических реакций циклоприсоединения α,β -непредельных альдегидов к диенам, которые приводят к образованию циклических продуктов **4** (рис.3) [16]. Роль этой работы в развитии органокатализа трудно переоценить. В ней была предложена принципиально новая и, как показала практика, исключительно плодотворная стратегия активации реагентов в органокаталитических реакциях путем образования иминиевых ионов с катализатором. Кроме того, были обоснованы экономические, экологические и технологические преимущества безметалльного катализа. Наконец, в химическую литературу был введен термин «асимметрический органокатализ», который чет-

ко позиционировал эту область как новое направление, сопоставимое по масштабам с ферментативным и металлокомплексным катализом. Эта простая формулировка оказалась очень емкой и удивительно полезной для исследователей, так как, по образному выражению Дэвида, «трудно работать над решением проблемы, которая не сформулирована» [17].

Беньямин и Дэвид быстро осознали важность сделанного ими открытия. Через четыре месяца Лист применил асимметрический пролиновый катализ в трехкомпонентной реакции Манниха, синтезируя из очень простых предшественников (альдегида, кетона и амина) в одну экспериментальную стадию β -аминокетоны **5**, в том числе полифункциональные, имеющие энантиомерную чистоту до 96% (рис.4) [18]. В этой реакции пролин, как и при альдозации, образовывал енамин с кетоном, но абсолютная конфигурация продукта **5** была другой из-за влияния аминной компоненты на геометрию переходного состояния.

Еще через две недели МакМиллан опубликовал первую энантиоселективную органокаталитическую реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения [19]. Диполями в этой реакции послужили нитроны, а дипольрофилами, как и в предыдущей статье Дэвида, α,β -непредельные альдегиды. В присутствии хирального катализатора — имидазолидинона **3** — образовывались *эндо*-изомеры изоксазолидинонов **6**, которые используются для получения аминокислот, антибиотиков и других полезных соединений. При этом энантиомерная чистота продуктов достигла фантастического для того времени показателя 99% (рис.5).

Эти статьи в престижном журнале Американского химического общества (Journal of the American Chemical Society) произвели эффект выстрела стартового пистолета, оповестившего о начале «золотой лихорадки» в органической химии — стремительного освоения доселе практически неизведанной области асимметрического органокатализа [20]. Если в 2001 г. было опубликовано около десятка статей, содержащих ключевые слова «асимметрический органокатализ», то

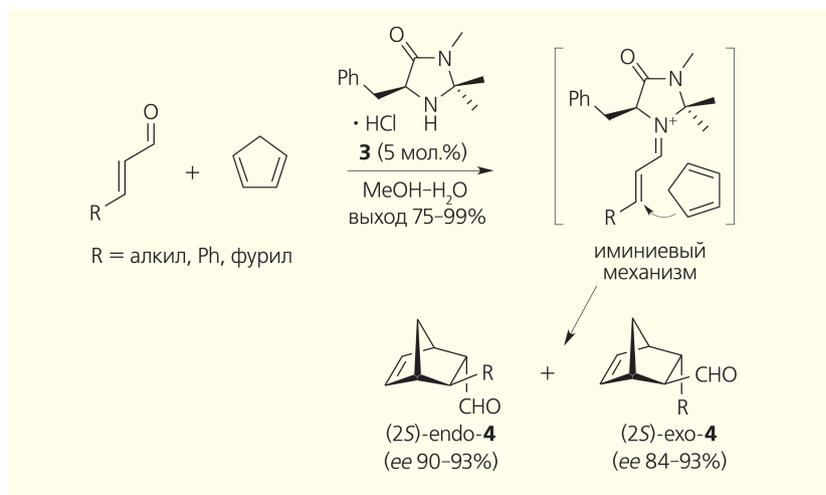


Рис.3. Первая органокаталитическая асимметрическая реакция Дильса—Альдера.

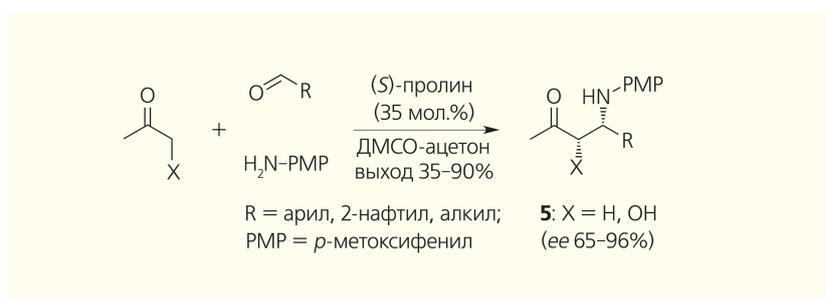


Рис.4. Органокаталитическая асимметрическая трехкомпонентная реакция Манниха.

число публикаций на эту тему, вышедших из печати в 2009 г., превысило 800 и продолжило расти дальше. Органический катализ привлек внимание химиков тем, что позволяет, используя простые катализаторы (в том числе природного происхождения) и простые экспериментальные методики, получать органические соединения высокой молекулярной сложности, имеющие очень высокую оптическую чистоту. При этом часто не требуется предварительно вводить в молекулы исходных соединений активирующие и/или защитные группы, а реакции можно проводить на воздухе, в неосушенных растворителях и даже в воде. Высокая селективность органокаatalитических реакций и включение всех атомов взаимодействующих соединений в состав продуктов (принцип «атомной эффективности») позволяют отнести органокаatalиз к методам «зеленой химии».

В стремительном потоке научной информации, публикуемой исследователями из многих стран, работы будущих Нобелевских лауреатов продолжали играть роль первой скрипки. Лист доказал эффективность пролинового катализа в асимметрических реакциях присоединения немодифицированных кетонов к нитроолефинам [21] в процессах и энантиоселективного α -аминирования [22], и внутримолекулярного α -алкилирования [23] альдегидов, а МакМиллан распространил принцип иминиевой активации карбонильных соединений под действием имидазолидиниевых солей типа **3** на реакции арилирования [24] и гетероарилирования [25, 26] α,β -ненасыщенных альдегидов. О высокой степени конкуренции говорит тот факт, что, Бенджамин [27] и Дэвид [28] одновременно сообщили об открытии реакции каталитического энантиоселективного восстановления β,β -дизамещенных еналей **7** под действием эфира Ганча — биомиметика восстановленной формы никотинамид аденин динуклеотида (NADH), которая служит кофактором природного фермента редуктазы. Используя разные катализаторы (имидазолидиниевые соли **8a** или **8b**), они получили разные энантиомеры продуктов **9** (рис.6).

Наряду с исследованиями лидеров весомый вклад в развитие асимметрического органокаата-

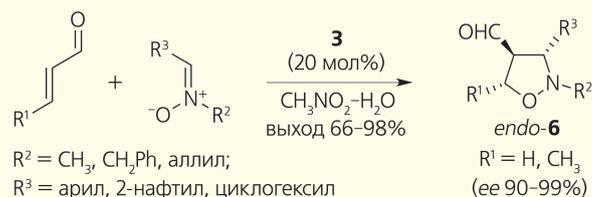


Рис.5. Органокаatalитическая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения.

лиза внесли работы ряда других ученых. Так, Карл Анкер Йоргенсен [29] и Юджиро Хайаши [30] независимо создали универсальные органокаatalизаторы (кремниевые эфиры α,α -диарилпропиола **10**), позволившие значительно расширить область применения енаминной и иминиевой методологий энантиоселективного органокаatalиза. Открытие Эриком Якобсеном способности производных тиомочевины (в частности соединения **11**) катализировать различные асимметрические реакции [31] дало толчок развитию нового чрезвычайно перспективного направления асимметрического органокаatalиза, основанного на активации реагентов с помощью нековалентных взаимодействий, прежде всего водородных связей. Важной вехой в развитии «нековалентного» катализа стало создание Виршем Равалем [32, 33] простых, устойчивых и удобных в работе бифункциональных катализаторов, содержащих фрагмент амида квадратной кислоты, в частности соединения **12**. Исключительно важную роль сыграло получение японскими исследователями Т.Акияма [34] и М.Терада [35] хиральных производных фосфорной кислоты **13**, содержащих структурные фрагменты бинафтила и родственных аксиально симметричных соединений, которое открыло путь к разработке большой группы энантиоселективных реакций, катализируе-

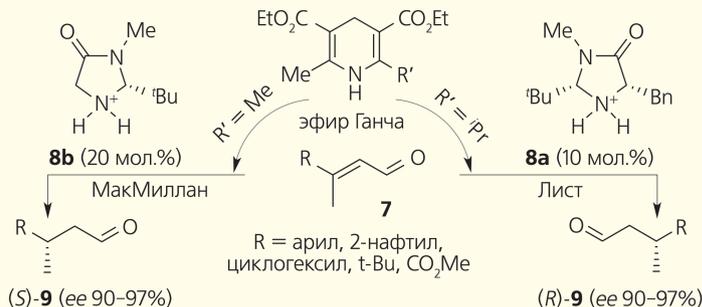


Рис.6. Биомиметические асимметрические реакции гидрирования еналей.

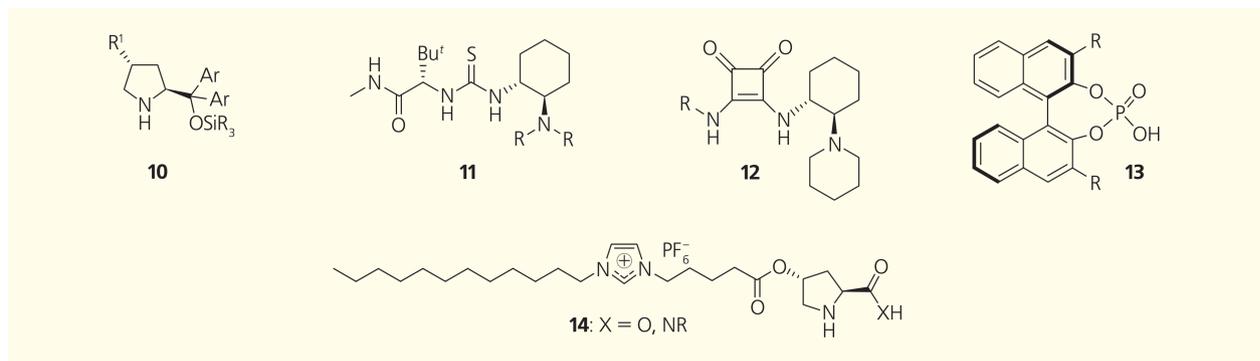


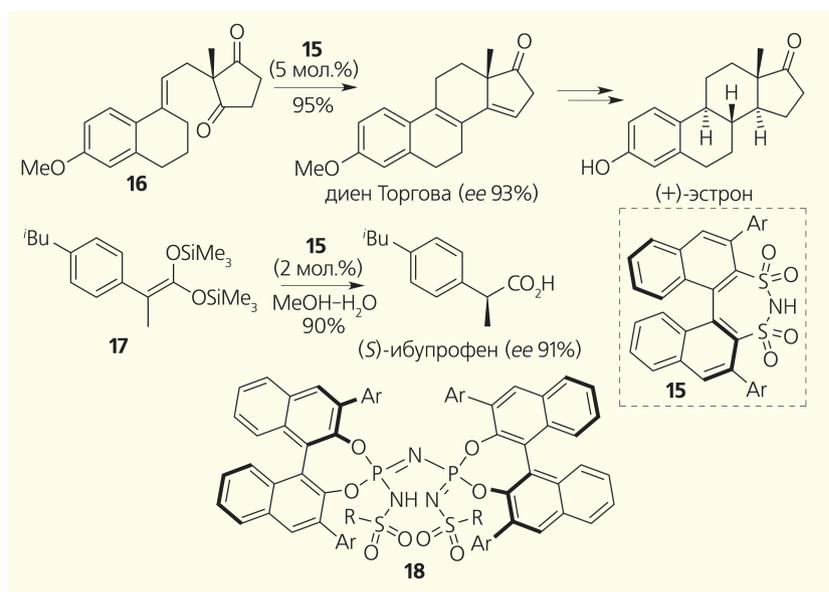
Рис.7. Хиральные органокализаторы для асимметрического синтеза.

мых кислотами Бренстеда. В нашей лаборатории тонкого органического синтеза имени И.Н.Назарова (Институт органической химии имени Н.Д.Зелинского РАН) были синтезированы низкомолекулярные миметики природных ферментов **14**, содержащие структурные фрагменты хиральных аминов и гидрофобных ионных жидкостей (рис.7) [36, 37]. Эти соединения способны, как и ферменты, катализировать асимметрические реакции в воде и могут быть использованы многократно, что важно для практического применения органокатализа в фармацевтической промышленности.

Масштаб и исключительно высокий научный уровень проводимых исследований наглядно отражены в коллективной монографии «Асимметрический органокатализ» под редакцией Б.Листа и К.Маруока, опубликованной в 2012 г. [38]. Это уникальное двухтомное издание объемом около 2000 стра-

ниц содержит более 4000 ссылок на наиболее важные публикации в рассматриваемой области химической науки в высокорейтинговых международных научных журналах.

По мере накопления экспериментального материала в исследованиях будущих Нобелевских лауреатов появились новые тенденции. Значительное место в работах Листа занял катализ хиральными кислотами Бренстеда. Полученные им энантиомерно чистые дисульфониимиды **15** [39], содержащие бинафтильную группу, превосходя по кислотности структурно близкие фосфорные кислоты **13**, эффективно катализировали асимметрические реакции циклизации и присоединения, которые не удавалось осуществить ранее [40]. С их помощью были проведены асимметрические синтезы женского полового гормона (+)-эстрогена с ключевой стадией энантиоселективной циклизации дикетона **16** [41] и нестероидного противовоспалительного препарата



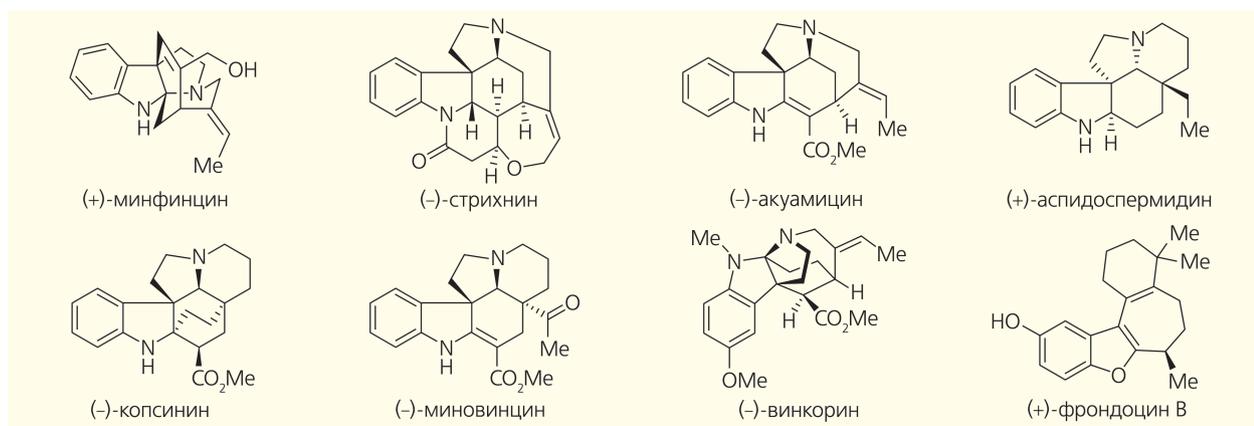


Рис.9. Природные соединения, полученные с помощью каскадных органокаталитических реакций, включающих иминиевую активацию реагентов.

единений, так и на создание новых эффективных методов каталитического асимметрического синтеза. Он смог объединить несколько органокаталитических реакций (циклоприсоединения, Михаэля, Манниха и др.), основанных на иминиевой активации реагентов, в каскадные каталитические процессы, которые позволили синтезировать широкий круг соединений высокой молекулярной сложности максимально простым путем. Были получены, в частности, полициклические алкалоиды минфинцин (minfiensine) [45], стрихнин (strychnine) и акуамин (akuammicine) [46], принадлежащие семейству *Strychnos*, алкалоид аспидоспермидин (aspidospermidine) семейства *Aspidosperma*, алкалоид копсинин (kopsinine) и миновинцин (minovincine) [47] семейства *Kopsia*, алкалоид винкорин (vincorine) [48], принадлежащий к подклассу *Vinca*, сесквитерпен фрондоцин В (frondosin B), содержащийся в морских губках *Dysidea frondosa* [49], и другие природные соединения (рис.9). Следует отметить, что все полученные соединения проявляют полезные виды биологической активности и представляют несомненный интерес для медицины.

Будучи чрезвычайно креативным и нацеленным на поиск прорывных химических решений исследователем, МакМиллан предложил простой, но очень эффективный, метод активации альдегидов в органокаталитических реакциях, включающий одноэлектронное окисление енаминов в катион-радикалы **19** (рис.10). Последние, как оказалось, могут энантиоселективно присоединять слабые нуклеофилы, такие как α -енолы [50], олефины [51, 52] и арены [53], давая энантиомерно обогащенные хиральные продукты **20**. Синтетический потенциал разработанного метода был ярко продемонстрирован на примере элегантной каскадной циклизации полиенов, в частности, соеди-

нения **21**, в полициклические аналоги природных стероидов и терпенов **22** с высокой энантиоселективностью [54].

В последнее десятилетие Дэвид сформулировал и развил еще одно перспективное направление асимметрического органокатализа — радикальный фоторедокс-катализ с применением в качестве источника энергии видимого света [55]. В данном случае световая энергия может передаваться хиральному органокатализатору и реагентам с помощью посредников — комплексов иридия [56, 57] или рутения [58] с пиридиновыми лигандами или путем включения фотолабильной группы с состав реаген-

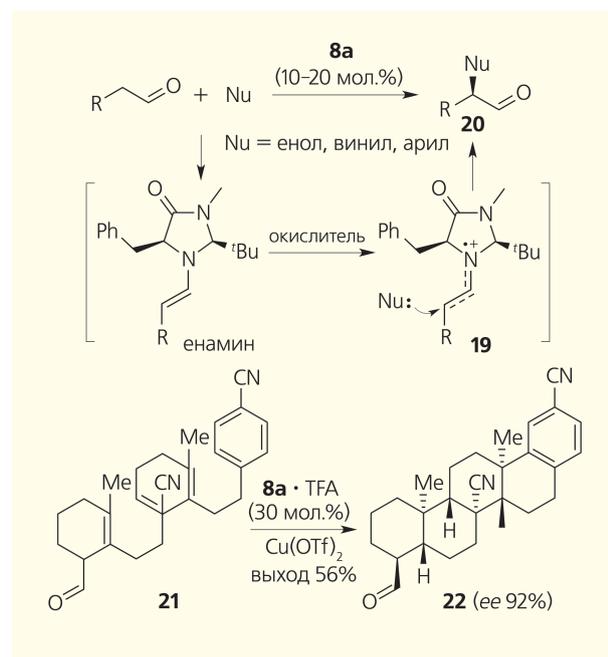


Рис.10. Асимметрические реакции карбонильных соединений с участием катион-радикалов **19**.

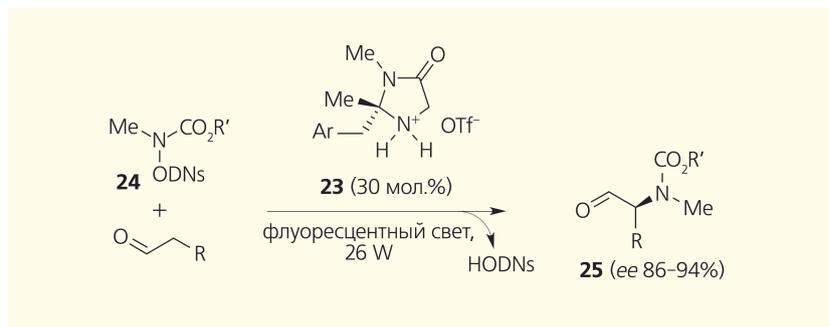


Рис.11. Индуцируемый светом асимметрический синтез α -аминоальдегидов.

та. Примером «безметалльного» подхода служит, в частности, катализируемая хиральными имидазолидинонами **23** реакция α -аминирования альдегидов под действием карбаматов **24**, содержащих динитрофенилсульфонилокси-группу (ODNs). При облучении светом эта группа отщепляется, давая N-центрированные радикалы, присоединение которых к енамину приводит к энантиомерно обогащенным α -аминоальдегидам **25** — предшественникам α -аминокислот (рис.11) [59].

Таким образом, фундаментальные работы лауреатов Нобелевской премии 2021 г. внесли огромный вклад в превращение асимметрического органокатализа из горстки разрозненных успешных

реакций, на небольшие органические молекулы, обычно менее токсичные для человека и окружающей среды. Это особенно важно при получении лекарств, присутствие в которых даже следов металлов часто недопустимо. Нет сомнений, что органокаталитический метод, позволяющий быстро и в простых экспериментальных условиях получать обширные библиотеки энантиомерно обогащенных соединений, найдет широкое применение при создании новых, более эффективных лекарств, лишенных нежелательных побочных эффектов. Органокатализаторы имеют хорошие перспективы применения и в промышленных технологиях производства фармацевтических препаратов. ■

Литература / References

1. Vineyard B.D., Knowles W.S., Sabacky M.J. et al. Asymmetric hydrogenation. Rhodium chiral bisphosphine catalyst. J. Am. Chem. Soc. 1977; 99(18): 5946–5952. DOI:10.1021/ja00460a018.
2. Noyori R., Hashiguchi S. Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes. Acc. Chem. Res. 1997; 30(2): 97–102. DOI:10.1021/ar9502341.
3. Katsuki T., Sharpless K.B. The first practical method for asymmetric epoxidation. J. Am. Chem. Soc. 1980; 102(18): 5974–5976. DOI:10.1021/ja00538a077.
4. Gao Y., Klunder J.M., Hanson R.M. et al. Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: modified procedures including in situ derivatization. J. Am. Chem. Soc. 1987; 109(19): 5765–5780. DOI:10.1021/ja00253a032.
5. Hajos Z.G., Parrish D.R. Asymmetric synthesis of optically active polycyclic organic compounds. German patent. 1971; DE 2102623.
6. Eder U., Sauer G.R., Wiechert R. Optically active 1,5-indanone and 1,6-naphthalenedione derivatives. 1971; German patent DE 2014757.
7. Hajos Z.G., Parrish D.R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. J. Org. Chem. 1974; 39(12): 1615–1621. DOI:10.1021/jo00925a003.
8. Nigmatov A.G., Serebryakov E.P. Catalytic asymmetric synthesis of 6-substituted derivatives of 1,3-cyclohexadiene carboxylic acid. Russ. Chem. Bull. 1993; 42(1): 233–234. DOI:10.1007/BF00700021.
9. Tu Y., Wang Z.-X., Shi Y. An efficient asymmetric epoxidation for *trans*-olefins mediated by a fructose derived ketone. J. Am. Chem. Soc. 1996; 118(40): 9806–9807. DOI:10.1021/ja962345g.
10. Denmark S.E., Wu Z., Crudden C. et al. Catalytic epoxidation of alkenes with oxone. 2. Fluoro ketones. J. Org. Chem. 1997; 62(24): 8288–8289. DOI:10.1021/jo971781y.
11. Yang D., Yip Y.-C., Tang M.-W. et al. A C2 symmetric chiral ketone for catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins. J. Am. Chem. Soc. 1996; 118(2): 491–492. DOI:10.1021/ja9529549.
12. Sigman M.S., Jacobsen E.N. Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries. J. Am. Chem. Soc. 1998; 120(19): 4901–4902. DOI:10.1021/ja980139y.
13. Corey E.J., Grogan M.J. Enantioselective synthesis of α -amino nitriles from *N*-benzhydryl imines and HCN with a chiral bicyclic guanidine as catalyst. Org. Lett. 1999; 1(1): 157–160. DOI:10.1021/ol990623l.

14. List B., Lerner R.A., Barbas III C.F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 2000; 122(10): 2395–2396. DOI:10.1021/ja994280y.
15. Hoffmann T., Zhong G., List B. *et al.* Aldolase antibodies of remarkable scope. *J. Am. Chem. Soc.* 1998; 120(12): 2768–2779. DOI:10.1021/ja973676b.
16. Ahrendt K.A., Borths C.J., MacMillan D.W.C. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 2000; 122(17): 4243–4244. DOI:10.1021/ja000092s.
17. MacMillan D.W.C. The advent and development of organocatalysis. *Nature.* 2008; 455: 304–308. DOI:10.1038/nature07367.
18. List B. The direct catalytic asymmetric three-component Mannich reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 2000; 122(38): 9336–9337. DOI:10.1021/ja001923x.
19. Jen W.S., Wiener J.J.M., MacMillan D.W.C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* 2000; 122(40): 9874–9875. DOI:10.1021/ja005517p.
20. Melchiorre P., Marigo M., Carlone A. *et al.* Asymmetric Aminocatalysis — Gold Rush in Organic Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008; 47(33): 6138–6171. DOI:10.1002/anie.200705523.
21. List B., Pojarliev P., Martin H.J. Efficient Proline-Catalyzed Michael-Additions of Unmodified Ketones to Nitroolefins. *Org. Lett.* 2001; 3(16): 2423–2425. DOI:10.1021/ol015799d.
22. List B. Direct Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* 2002; 124(20): 5656–5657. DOI:10.1021/ja0261325.
23. Vignola N., List B. Catalytic Asymmetric Intramolecular α -Alkylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* 2004; 126(2): 450–451. DOI:10.1021/ja0392566.
24. Paras N.A., MacMillan D.W.C. The Enantioselective Organocatalytic 1,4-Addition of Electron-Rich Benzenes to α,β -Unsaturated Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* 2002; 124(27): 7894–7895. DOI:10.1021/ja025981p.
25. Paras N.A., MacMillan D.W.C. New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel-Crafts Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* 2001; 123(18): 4370–4371. DOI:10.1021/ja015717g.
26. Brown S.P., Goodwin N.C., MacMillan D.W.C. The First Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama–Michael Reaction: A Direct Method for the Synthesis of Enantioenriched γ -Butenolide Architecture. *J. Am. Chem. Soc.* 2003; 125(5): 1192–1194. DOI:10.1021/ja029095q.
27. J.W. Yang, Hechavarria Fonseca M.T., Vignola N., List B. Metal-Free, Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of α,β -Unsaturated Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44(1): 108–110. DOI:10.1002/anie.200462432.
28. Ouellet S.G., Tuttle J.B., MacMillan D.W.C. Enantioselective Organocatalytic Hydride Reduction. *J. Am. Chem. Soc.* 2005; 127(1): 32–33. DOI:10.1021/ja043834gAaa.
29. Jensen K.L., Dickmeiss G., Jiang H. *et al.* The Diarylprolinol Silyl Ether System: A General Organocatalyst. *Acc. Chem. Res.* 2012; 45(2): 248–264. DOI:10.1021/ar200149.
30. Hayashi Y., Gotoh H., Hayashi T. *et al.* Diphenylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44(27): 4212–4215. DOI:10.1002/anie.200500599.
31. Wenzel A.G., Jacobsen E.N. Asymmetric catalytic Mannich reactions catalyzed by urea derivatives: enantioselective synthesis of β -aryl- β -amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* 2002; 124(44): 12964–12965. DOI:10.1021/ja028353g.
32. Malerich J.P., Hagihara K., Rawal V.H. Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* 2008; 130(44): 14416–14417. DOI:10.1021/ja805693p.
33. Zhu Y., Malerich J.P., Rawal V.H. Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010; 49(1): 153–156. DOI:10.1002/anie.200904779.
34. Akiyama T., Itoh J., Yokota K., Fuchibe K. Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004; 43(12): 1566–1568. DOI:10.1002/anie.200353240.
35. Uraguchi D., Terada M. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. *J. Am. Chem. Soc.* 2004; 126(17): 5356–5357. DOI:10.1021/ja0491533.
36. Siyutkin D.E., Kucherenko A.S., Struchkova M.I., Zlotin S.G. A novel (S)-proline-modified task-specific chiral ionic liquid — an amphiphilic recoverable catalyst for direct asymmetric aldol reactions in water. *Tetrahedron Lett.* 2008; 49(7): 1212–1216. DOI:10.1016/j.tetlet.2007.12.044.
37. Tukhvatshin R.S., Kucherenko A.S., Nelyubina Y.V., Zlotin S.G. Tertiary Amine-Derived Ionic Liquid-Supported Squaramide as a Recyclable Organocatalyst for Noncovalent “On Water” Catalysis. *ACS Catal.* 2017; 7(4): 2981–2989. DOI:10.1021/acscatal.7b00562.
38. Asymmetric Organocatalysis. B.List, K.Maruoka (eds.). Stuttgart; N.Y., 2012.
39. García-García P., *et al.* A Powerful Chiral Counteranion Motif for Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009; 48(24): 4363–4366. DOI:10.1002/anie.200901768.
40. James T., van Gemmeren M., List B. Development and Applications of Disulfonimides in Enantioselective Organocatalysis. *Chem. Rev.* 2015; 115(17): 9388–9409. DOI:10.1021/acs.chemrev.5b00128.

41. *Prévost S., Dupré N., Leutzsch M. et al.* Catalytic Asymmetric Torgov Cyclization: A Concise Total Synthesis of (+)-Estrone. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014; 53(33): 8770–8773. DOI:10.1002/anie.201404909.
42. *Mandrelli F., Blond A., James T. et al.* Deracemizing α -Branched Carboxylic Acids by Catalytic Asymmetric Protonation of Bis-Silyl Ketene Acetals with Water or Methanol. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019; 58(33): 11479–11482. DOI:10.1002/anie.201905623.
43. *Kaib P.S.J., Schreyer L., Lee S. et al.* Extremely Active Organocatalysts Enable a Highly Enantioselective Addition of Allyltrimethylsilane to Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016; 55(42): 13200–13203. DOI:10.1002/anie.201607828.
44. *Schreyer L., Properzi R., List B.* IDPi Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019; 58(37): 12761–12777. DOI:10.1002/anie.201900932.
45. *Jones S.B., Simmons B., MacMillan D.W.C.* Nine-Step Enantioselective Total Synthesis of (+)-Minfiensine. *J. Am. Chem. Soc.* 2009; 131(38): 13606–13607. DOI:10.1021/ja906472m.
46. *Jones S.B., Simmons B., Mastracchio A., MacMillan D.W.C.* Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis. *Nature.* 2011; 475: 183–188. DOI:10.1038/nature10232.
47. *Laforteza B.N., Pickworth M., MacMillan D.W.C.* Enantioselective Total Synthesis of (–)-Minovincine in Nine Chemical Steps: An Approach to Ketone Activation in Cascade Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013; 52(43): 11269–11272. DOI:10.1002/anie.201305171.
48. *Horning B.D., MacMillan D.W.C.* Nine-Step Enantioselective Total Synthesis of (–)-Vincorine. *J. Am. Chem. Soc.* 2013; 135(17): 6442–6445. DOI:10.1021/ja402933s.
49. *Reiter M., Torssell S., Lee S. et al.* The organocatalytic three-step total synthesis of (+)-frondosin B. *Chem. Sci.* 2010; 1(1): 37–42. DOI:10.1039/c0sc00204f.
50. *Jang H., Hong J., MacMillan D.W.C.* Enantioselective organocatalytic singly occupied molecular orbital activation: the enantioselective α -enolization of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* 2007; 129(22): 7004–7005. DOI:10.1021/ja0719428.
51. *Kim H., MacMillan D.W.C.* Enantioselective organo-SOMO catalysis: the α -vinylation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* 2008; 130(2): 398–399. DOI:10.1021/ja077212h.
52. *Jui N.T., Garber J.A.O., Finelli F.G., MacMillan D.W.C.* Enantioselective Organo-SOMO Cycloadditions: A Catalytic Approach to Complex Pyrrolidines from Olefins and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; 134(28): 11400–11403. DOI:10.1021/ja305076b.
53. *Conrad J.C., Kong J., Laforteza B.N., MacMillan D.W.C.* Enantioselective α -Arylation of Aldehydes via Organo-SOMO Catalysis. An Ortho-Selective Arylation Reaction Based on an Open-Shell Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* 2009; 131(33): 11640–11641. DOI:10.1021/ja9026902.
54. *Rendler S., MacMillan D.W.C.* Enantioselective Polyene Cyclization via Organo-SOMO Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* 2010; 132(14): 5027–5029. DOI:10.1021/ja100185p.
55. *Shaw M.H., Twilton J., MacMillan D.W.C.* Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* 2016; 81(16): 6898–6926. DOI:10.1021/acs.joc.6b01449.
56. *Capacci A.G., Malinowski J.T., McAlpine N.J. et al.* Direct, enantioselective α -alkylation of aldehydes using simple olefins. *Nature Chem.* 2017; 9: 1073–1077. DOI:10.1038/nchem.2797.
57. *Nacsa E.D., MacMillan D.W.C.* Spin-Center Shift-Enabled Direct Enantioselective α -Benzoylation of Aldehydes with Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* 2018; 140(9): 3322–3330. DOI:10.1021/jacs.7b12768.
58. *Welin E.R., Warkentin A.A., Conrad J.C., MacMillan D.W.C.* Enantioselective α -Alkylation of Aldehydes by Photoredox Organocatalysis: Rapid Access to Pharmacophore Fragments from β -Cyanoaldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015; 54(33): 9668–9672. DOI:10.1002/anie.201503789.
59. *Cecere G., König C.M., Alleva J.L., MacMillan D.W.C.* Enantioselective Direct α -Amination of Aldehydes via a Photoredox Mechanism: A Strategy for Asymmetric Amine Fragment Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* 2013; 135(31): 11521–11524. DOI:10.1021/ja406181e.

2021 Nobel Prize Laureates in Chemistry: Benjamin List and David W.C. MacMillan

S.G. Zlotin

Zelinsky Institute of Organic Chemistry, RAS (Moscow, Russia)

In 2021 the Nobel Prize of Chemistry was awarded to professors Benjamin List of the Max Planck Institute for Coal Research (Germany) and David W.C. MacMillan of the Princeton University (USA) “for the development of asymmetric organocatalysis”, a method that uses small organic molecules as catalysts instead of enzymes or metals. This innovation in molecular construction has led to catalysts that are convenient in handling, less expensive, and environmentally friendly. Asymmetric organocatalysis is especially important to the drug discovery process. Biologically active molecules are often chiral, and organocatalysts provide a way to make candidate drug compounds enantioselectively, efficiently and quickly.

Keywords: Nobel Prize, asymmetric organocatalysis, enantioselective synthesis.