

### ТРЕТЬЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ОРГАНИЧЕСКОМУ СИНТЕЗУ

#### Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2004)

После двух конференций, проведенных в Вильнюсе в 2000 и 2002 гг., местом для третьей была избрана Рига, а время проведения уже традиционное – конец июня. Конференция проводилась в рижском Доме конгрессов с 27 июня по 1 июля 2004 г.

Организаторами третьей международной конференции по органическому синтезу *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2004)* были рижские химики под руководством международного организационного комитета (сопредседатели – канадский профессор Викторас Снечкус, *Queens University*, и от Латвийского химического общества Петерис Трапенциерис). По материалам конференции издан сборник тезисов докладов.

В работе конференции приняли участие 280 химиков из более чем 20 стран. Высокий научный уровень конференции обеспечили 26 пленарных и приглашенных лекторов из Великобритании, Бельгии, Германии, Канады, США, Франции, Швеции, Японии, Литвы, Эстонии и Латвии. В разные годы были удостоены высокопрестижной премии журнала *Tetrahedron (Prize for Creativity in Organic Chemistry)*, Джилберт Шторк (*Gilbert Stork, USA*), Кириакос Ц. Николау (*K. C. Nicolaou, USA*) и Дейвид Эванс (*David Evans, USA*).

Научная программа была обширной по количеству как пленарных, так и стендовых докладов (100), а исследованию гетероциклических соединений посвящалось более их половины.

После церемонии открытия выступила с лекцией председатель престижной химической организации – Американского химического общества (ACS) – Элза Рейхманис (*Elsa Reichmanis, Lucent Technologies*), ведущий ученый фирмы. Она впервые посетила страну, где жили ее предки, и начала выступление на латышском языке. Лекция посвящалась стратегии поиска новых материалов для электро-ники и фотоники, среди которых особое место занимают растворимые полимер-ные материалы на базе циклических тиофеновых структур.

Четырехдневную сессию пленарных докладов открыл Джилберт Шторк (*Gilbert Stork, Columbia University*). Он остановился на проблемах химии индольного алкалоида резерпина и предложил альтернативную схему его синтеза из синтетических блоков в отличие от классической схемы Вудворда.

Работы латышских химиков представляли молодые профессора Олафс Даугулис (*Olafs Daugulis*) из Хьюстонского университета и Эрикс Рознерс (*Ēriks Rozners, Northeastern University, Boston*) из Северо-Восточного университета в Бостоне. Объектом исследований проф. О. Даугулиса была C–N активация ароматических соединений с помощью палладиевых катализаторов. По его мнению, каталитический цикл можно разделить на 4 части; особенностью является сохранение окс.-ред. состояния палладия неизменным. Э. Рознерс, работающий над модифицированием нуклеозидов с помощью кардинальных

изменений в углеводной части молекулы, ключевой стадией синтеза считает стереоселективное иодалкилирование с выходом на полизамещенные тетрагидрофурановые структуры. Полученные соединения использованы далее для синтеза коротких олигоамидных аналогов РНК.

Очень полезными были лекции, касавшиеся развития промышленных процессов и распространения интересной и сложной химии на промышленные процессы. Так, Штефан Шерер (*Stefan Scherer, Clariant Pharmaceuticals*) из Германии показал развивающееся направление синтеза алифатических и ароматических, в том числе 2-пиридилборных, кислот. Ульф Тилстам (*Ulf Tilstam, Eli-Lilly Development Center*) из Голландии доложил об использовании палладиевых катализаторов для активации субстратов в сочетании Кумада. Йонас Дунчия (*John Duncia, Bristol-Myers-Squibb*) из США предложил синтез нового противоастматического препарата *BMS-639623* в килограммовых количествах. Тетразолы являются изостерами карбоксильных групп и действуют в качестве акцепторов водородных связей. Й. Дунчия установил аналогичные свойства N-метилтетразолов и осуществил их синтез из соответствующих N-метиламидов.

Жанин Коси (*Janine Cossy, CNRS, Paris*) из Франции представила цикл работ по синтезу макроциклических эфиров и лактонов на примерах природных субстратов тетрафибрицина, скитофицина, стриктофолиона и цинкофорина, а также доложила о новом синтезе тетрагидрофуранов из карбинолов циклопропанового ряда. Особенно интересным показался синтез олефинов на базе межмолекулярного метатезиса в присутствии незащищенных гидроксильных групп в молекуле субстрата.

Самым привлекательным в первый день конференции было выступление проф. Паула Нохеля (*Paul Knochel, Ludwig-Maximilians-University, München*) из Германии. Объектами его научных интересов являются магний- и цинкорганические соединения, в частности в ряду производных индола. Один из вопросов, заданных профессором, – как снизить количество побочных реакций без использования хелатирующего контроля? Ответ очень прост: надо повысить реакционную способность исходных веществ, тем самым снижая температуру реакций, что приведет к повышению их селективности. Функционализация пиридина и индола – хороший тому пример. Наряду с гетероциклами был показан ряд реактивов магния и цинка с функциональными группами в молекуле.

Использование гетероциклов в качестве катализаторов для 17 различных реакций, в том числе [3+2]-циклоприсоединения, Дильса–Альдера, сопряженного присоединения и арилирования по Фриделю–Крафтсу, рассмотрел проф. Дейвид МакМиллан (*David MacMillan, California Institute of Technology*) из США. Его концепция катализа основывается на обратимом формировании иминиевых ионов из ненасыщенных альдегидов и аминов в отличие от известной активации с помощью кислот Льюиса. Интересной синтетической находкой МакМиллана явилось использование альдегидов в тандемных реакциях и чередование присоединения нуклеофилов и электрофилов, а также каталитическое гидрирование двойных связей в присутствии альдегидной функциональной группы и расширение применения малых трехчленных циклов – азиридина, оксирана и циклопропана.

Один из самых искусных мастеров тотального синтеза последних десятилетий проф. К. Ц. Николау (*K. C. Nicolaou, Scripps Research Institute*) из США показал пути развития тотального синтеза в ближайшем будущем. Его опыт позволил издать вторую за последние десять лет монографию по тотальному синтезу. Самым важным К. Ц. Николау считает повышение чувствительности спектроскопических исследований и искусства химиков работать с микроколичествами дорогих и труднодоступных веществ. Тотальный синтез *azaspiracid-1* был главным объектом его лекции.

Тот же объект – *azaspiracid-1* – для своего выступления выбрал проф. Дейвид Эванс (*David Evans, Harvard University*) из США. Темой лекции явились динамические и структурные затруднения в органической химии, а молекула *azaspiracid-1* с ее 9 циклами и более чем 10 стереоцентрами явилась хорошим примером. Этой же проблемой занимается другая группа известных химиков (*Eric Carreira, John Euman, Andre Charette*).

Проблемы региоселективности реакций в химии хинолинов раскрыл Ричард Фризен (*Richard W. Friesen, Merck Frosst*) из Канады. Реакция Сузуки определяет формирование биарильных систем. Работы фирмы Мерк Фрост показали, что замена хлора у C(7) протекает медленнее, чем у C(4), а палладиевый катализ в значительной степени зависит от используемого фосфорорганического лиганда. Наибольшую селективность дают катализаторы на базе трициклогексилфосфина. Интересными были результаты проведения реакций межфазного переноса в водной среде в присутствии аммониевых солей.

Темой лекции проф. Владимира Геворгяна (*Vladimir Gevorgyan, University of Illinois at Chicago*) из США (его докторская работа выполнена в Риге под руководством проф. Э. Лукевица) были селективные тримеризации для синтеза замещенных бензолов (фуранов, пирролов и конденсированных пиррологетероциклов). Для некоторых азотсодержащих гетероциклов в качестве катализаторов удается успешно использовать соединения меди (например, CuI).

Философски интересным был доклад Жозефа Фортунака (*Joseph M. Fortunak, Abbott Labs*) из США о роли селективного синтеза в изучении полиморфизма кристаллических форм для успешного начального этапа выявления новых лекарств. Авторами найден новый агент – трис(пивалоилокси)боргидрид натрия – для селективного восстановления иминной функции. Интересным постулатом явилось *discovering of drugs vs. making drugs*.

Проф. Кристина Моберг (*Christina Moberg, Royal Institute of Technology, Stockholm*) из Швеции много лет занимается C(2) и C(3) симметрией. Ее лекция была посвящена одному из направлений изыскания новых лигандов для палладиевых и молибденовых катализаторов. Новое направление – несимметричные соединения, содержащие циклы изоксазолидина и пиридина. Исследования связаны с изучением взаимодействия металла с гетероциклом и заместителями (трех- или четырехцентровое взаимодействие).

Проблему синтеза потенциальных противоопухолевых тапсигаргинов осветил один из лучших британских химиков проф. Стивен Лей (*Steven Ley, University of Cambridge*). В молекуле из трех циклов только один цикл лактона и присутствие 8 хиральных центров и 5,7,5-циклических систем определяют множество синтетических проблем, среди которых реакции метатезиса в 7-членный цикл, раскрытие и замыкание 5-членного лактонного цикла и окисление в другом 5-членном цикле.

Не менее проблематичны крупномасштабные синтезы в ряду простагландинов (метилэфир 15(S)-15-метил PGF<sub>2α</sub>), о чем сообщил Майкл Липтон (*Michael F. Lipton, Pfizer*) из США. В докладе много неожиданных синтетических находок (разложение избытка иодистого метила аммиаком, диметилдихлоритан как лучший реагент для активации карбонила).

Роберт Волтермайр (*Robert E. Waltermire, Bristol-Myers-Squibb*) из США провел ретросинтетический анализ нового TACE ингибитора (действует против псориаза). Синтез апробирован в масштабе 480 кг, что позволяет понять важность отдельных стадий процесса. Так, введение в молекулу гидроксамовой функции желательнее только на последних стадиях. Селективную Вос защиту NH vs. группы OH удастся провести с Вос<sub>2</sub>O в присутствии карбоната лития в смеси вода–этилацетат.

Имя Дитера Эндерса (*Dieter Enders, Rhein-Westfahl Technical University*) из Германии известно по введению двух прекрасных стереоселективных катали-

затов (SAMP и RAMP). На этот раз тема его выступления охватывала как устойчивые карбены (производные трифенилтриазола), нуклеофильные азаамины, так и химию индолизидинов и пирролидинов (известных – SAMP и RAMP, а также новых – RAMBO).

Тэнис Кангер (*Tõnis Kanger, Tallinn University of Technology*) из Эстонии провел ряд исследований по восстановлению кетонов до вторичных спиртов. В качестве хиральных катализаторов применены диамины и дифосфины. C(2)-Сим-метричные гетероциклы (бисморфолины и азиридины) получены из дешевого хирального источника – винной кислоты. В асимметрическом гидрогенировании ароматических кетонов получена умеренная (83% *ee*) стереоселективность и изучены механизмы каталитического цикла.

Работу симпозиума завершила лекция по тотальному синтезу эфедрадина (азотсодержащего макроцикла), винкадиформина (содержащего ядро индола и стрихнина). Проф. Тору Фукуяма (*Tohru Fukuyama, University of Tokyo*) из Японии показал возможности нитробензолсульфонамидов в качестве защитных и активирующих групп, которые легко снимаются мягкими нуклеофилами (тиолаты).

В работе двух стендовых сессий конференции активное участие приняли молодые химики Великобритании, Литвы, Латвии, Польши и Эстонии. Химики 15 стран представили 100 стендовых докладов. За лучшие стендовые доклады издательство *Thieme Publishers* наградило призами К. Криса (*K. Kriis*) за работу по асимметричному гидрогенированию ароматических кетонов с помощью родиевых катализаторов, С. Тумкевичуса (*S. Tumkevičius*) за работу в исследовании алкинилпирролопиримидинов, И. Мутуле (*I. Mutule*) за работу по синтезу ароматических цинкорганических реагентов из магнийорганических реагентов в условиях микроволновой активации и С. Мацунагу (*S. Matsunaga*) за работу по каталитическому асимметричному 1,4-присоединению в боковой цепи ацил-пирролов.

Финансовую поддержку конференции обеспечили следующие компании и организации: Министерство образования и науки Латвии, Латвийский Совет по науке, *Grindeks, Nota Bene-Latvia* и *Olainfarm*; среди зарубежных спонсоров *Aventis, Boehringer Ingelheim Corporation, Bristol-Myers Squibb Company, Clariant International, Eli Lilly & Company, Intervet Innovation, Merck Frosst Canada Ltd, Merck USA, Merz, Novartis Pharmaceuticals USA, Pfizer USA, Pfizer UK, Schering AG, Schering-Plough Corporation, Thieme Publishers, Wyeth*. Большинство зарубежных спонсоров поддерживают уже третью конференцию.

## **П. Трапенциерис,**

Латвийский институт органического синтеза