

ХРОНИКА

ВТОРАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ОРГАНИЧЕСКОМУ СИНТЕЗУ

С 23–27 июня 2002 г. в Вильнюсе проходила Вторая Международная конференция по органическому синтезу **Balticum Organicum Syntheticum** (BOS 2002). Первая конференция состоялась в 2000 г. и получила хорошие отзывы во многих странах, что существенно повысило количество участников, а также научный уровень Второй конференции.

Конференция была организована Вильнюсским университетом при поддержке Министерства образования и науки Литвы. В ее работе приняли участие представители 22 стран, наиболее активное – ученые Литвы (29 участников), Латвии (31 участник), Германии (22 участника) и Швейцарии (20 участников).

По-прежнему на высоком уровне была организация конференции.

Синтез гетероциклических соединений так или иначе был отражен в некоторых пленарных докладах и сообщениях приглашенных лекторов (всего 27) и в большинстве стендовых докладов (представлено 90).

Большую часть работы по организации конференции за границей проводил профессор **В. Снецкус** (V. Sniečkus, Queen's University) из Канады. Он и проф. **Э. Буткус** были душой конференции, и оба с оригинальным юмором поддерживали высокую работоспособность участников конференции даже в конце долгого рабочего дня. Им помогли химики из фирмы Bristol-Myers Squibb Co. доктор **Дж. Дунчиа** (J. Dunčia) и доктор **Я. Пести** (J. Pesti), а также доктор **Я. Упеслацис** (J. Upeslācis, Wyeth Research). Трудно переоценить организационную работу всей литовской команды во главе с проф. **Э. Буткусом**, которая работала еще более сплоченно, чем два года назад.

Четырехдневную сессию пленарных докладов начал проф. **К. Б. Шарплесс** (K. Barry Sharpless, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA), лауреат Нобелевской премии в области химии 2001 г. за стереоселективный синтез. Именем Шарплесса назван ряд реакций окисления, в том числе асимметрическое эпоксилирование, дигидроксилирование и амингидроксилирование олефинов. Его научные интересы связаны также с поиском новых каталитических систем для гомогенного окисления и каталитических процессов переходных металлов. В докладе "Selective oxidation of olefines" Б. Шарплесс показал сущность метода циклоприсоединения Хьюсена в присутствии Cu(I) каталитических систем и его применение в органическом синтезе. Реакции удивительно просты: органические азиды с ацетиленами обычно дают смесь региоизомеров. Для повышения региоселективности Шарплесс предлагает использовать каталитическое количество сульфата меди в присутствии хирального лиганда аскорбата натрия. Интересно отметить, что каталитические системы с цинком или серебром в данной реакции оказались недейственными. При использовании воды и *трет*-бутилового спирта в качестве растворителей образуются хорошо кристаллизующиеся продукты. Химическая логика была раскрыта многочисленными примерами из области синтеза макроциклов, триазольных лигандов и амин-имидной химии. Трудно не согласиться с Б. Шарплессом, что инновационные идеи всегда наиболее впечатляющие. Химия синтеза всевозможных триазолов впечатляет, как и весь цикл работ по окислительным реакциям Шарплесса.

Профессор **М. Макоша** (M. Makosza, Institute of Organic Chemistry, Warsaw) в докладе "Nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes – a powerful tool in organic synthesis" показал возможности замещенных нитробензолов в региоселективном нуклеофильном замещении водорода в *орто*-положении. Метод хорошо работает для введения гидроксид- и аминогрупп, а также различных C-нуклеофилов. Направляющий характер нитрогруппы хорошо проявляется при синтезе различных гетероциклов, в том числе производных индола.

Профессор **В. Ф. Бейли** (W. F. Bailey, University of Connecticut, USA) рассказал о новом подходе к хиральным циклическим соединениям. В докладе "Enantioselective cyclization of achiral organolithiums" он показал использование идеи энантиоселективной циклизации литийорганических соединений в присутствии хиральных лигандов. Наиболее успешным лигандом оказался (-)-спартеин. На примере дигидроиндола авторы показали возможность каталитического (как по литию, так и по хиральному лиганду) проведения реакций.

Новый подход к асимметрическому образованию связей C–C продемонстрировал профессор **Э. М. Карейра** (E. M. Carreira, ETH Zürich) в докладе "Asymmetric synthesis made simple: discovery of novel reactivity leading to practical processes". Использование каталитических количеств катализаторов Zn(II) и Ir(I) в присутствии хирального аминного лиганда приводит к селективному присоединению альдегидов, иминов или нитронов к концевым ацетиленам. Реакции высокоселективны и не подвержены влиянию влаги или воздуха. Автор использует ацетон как интересную защитную группу для концевых ацетиленов.

Теоретические основы оптимизации образования новой связи C–C исследовала группа **В. Фарина** (V. Farina, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, USA) "Cross-coupling reactions of organostannanes". Авторы предложили как минимум два различных переходных состояния для реакций Стилле с циклическим 4-членным переходным состоянием и рассмотрели реакционную способность Pd- и Sn-содержащих гемдиметаллических интермедиатов.

Широкую популярность для синтеза новых гетероциклических систем получили реакции метатезиса олефинов. Успехи метода в значительной мере обусловлены работами профессора **Р. Грабса** (R. H. Grubbs, California Institute of Technology) по изучению механизма реакции и разработке новых катализаторов Ru. Его доклад "The design and synthesis of olefin metathesis catalysts" стал хорошей иллюстрацией всех возможных вариаций метатезиса. Рутений – наименее активный металл в ряду катализаторов Ru, Mo, W, Ti, широкое применение которого обусловлено хорошей совместимостью различных функциональных групп в олефинах. Хорошие результаты получены не только в метатезисе циклизации, но и в поперечном метатезе и циклораскрывающем.

Оригинально представлен и методически безупречен доклад профессора **У. Маеорга** (U. Mäeorg, University of Tartu, Estonia). Тема доклада "New trends in synthesis of multisubstituted hydrazines" актуальна, так как гидразины являются хорошим сырьем для синтеза гетероциклических систем. Авторам удалось осуществить все возможные замещения в гидразине – от моно- до тетразамещенных и ответить на вопросы – какие из защитных групп являются преимущественными, а также как ввести в молекулу гидразина ароматические или алифатические заместители.

Несколько выступлений были посвящены самым актуальным проблемам в стереоселективном синтезе: памяти хиральности и динамичному кинетическому разделению. Первое направление было представлено в докладе профессора из Японии **К. Фуджи** (K. Fuji, Kyoto University) "Memory of chirality: a new concept in enolate chemistry." Сущность метода заключается в том, что еноляты хотя и не обладают хиральностью, но при низких температурах сохраняют информацию о хиральном предшественнике благодаря аксиальной или планарной хиральности. В отдельных случаях при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ даже через 24 ч хиральная "память" сохраняется почти на 40%.

Профессор **Я. Бекволл** (J. E. Bäckvall, Stockholm University, Sweden) в последние годы уделяет внимание наиболее распространенным энзимам из числа гидролаз – липазам. Его лекция "Dynamic kinetic resolution via coupled ruthenium and enzyme catalysis" помогла понять, как работают ферменты и химические катализаторы, когда лучше использовать одни, когда другие, а когда и те, и другие; что происходит, когда в молекуле один хиральный центр и когда два. Метод позволяет оба изомера в рацемате превратить в один энантиомер, продукт высокой оптической чистоты. Область применения метода довольно обширна, с точки зрения как функциональных групп (диолов, гидроксикислот и азидоспиртов) в молекулах, так и центральной части молекулы (ароматической, гетероциклической и алициклической).

Интересы профессора **М. Т. Ретца** (M. T. Reetz, Max-Planck Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr, Germany) связаны с улучшением свойств энзиматических систем. В основе лекции "Evolution in the test tube as a means to create enantioselective enzymes" – хорошо понятная концепция, что эволюция является самым рациональным путем повышения селективности. Так, изменением в молекуле энзима только 2–3 аминокислот удается повысить активность некоторых малоактивных форм липаз от 5 до 95%. Авторы

предложили новую концепцию направленной эволюции и химической модификации гибридных катализаторов и показали, что различия в химических и энзиматических катализаторах наблюдаются только в дополнительных взаимодействиях последних.

Профессор **И. Калвиньш** (I. Kalviņš, Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga) в докладе "Development of new NMDA receptor antagonists in cycloalkanamine series" представил цикл работ, проведенных совместно с немецкой фирмой Merz в течение последних пяти лет. В работе много интересных новинок, связанных в основном с реакцией Риттера и пониманием механизма этой реакции и ее селективности.

Профессор В. Снечук очень четко охарактеризовал интересы профессора **С. Кобаяси** (S. Kobayashi, The University of Tokyo). По его мнению, в периодической системе нет элемента, который японский ученый не использовал бы для своих каталитических систем. Лекция **С. Кобаяси** "New dimensions of Lewis acid catalysis towards benign organic synthesis" была насыщена фактическим материалом. Цель работы – проведение каталитических реакций в воде и энзиматических реакций в колбах в отсутствие энзимов. Впечатляюще выглядели результаты Кобаяси по полимерстимулирующим реакциям. Его лекция была полна очень смелыми идеями по микрокапсулированному катализу трифлата скандия или тетроксидом осмия, которые проявляют потрясающие результаты, соответственно, в гетерореакциях Дильса – Альдера и реакциях окисления.

Профессор **О. Куликович** (O. G. Kulinkovich, Belarussian State University, Minsk) покорила аудиторию прекрасной химией в докладе "Low-valent titanium species: reactivity and new applications in organic synthesis". Белорусские химики нашли условия, при которых низковалентные производные титана устойчивы в растворах при комнатной температуре и реакционноспособны в реакциях с этилмагнийбромидом для получения циклопропановых систем. Автор продемонстрировал примеры реакций получения бисциклопропановых систем, а также различные варианты получения функционально замещенных циклопропанов.

Профессор **Х. Каган** (H. Kagan, Universite' Paris-Sud) известен как основоположник энантиоселективных реакций, применивший самарий для различных химических реакций. В его докладе "Double asymmetric catalytic reactions: principle and applications" показан принцип одновременного образования двух хиральных центров при использовании одной каталитической системы. Понимание процесса позволяет сократить образование мезо-продуктов, а также повысить энантиоселективность реакций, используя реагенты невысокой оптической чистоты. На ряде примеров автор показал, что применение рацемического катализатора может привести к диастереоселективным реакциям и помогает разобраться в межмолекулярных и внутримолекулярных процессах.

В работе конференции приняли участие представители ряда фармацевтических фирм, что позволило реализовать главную цель этого форума – создать условия для научного сотрудничества как на академическом, так и на промышленном уровнях. В нескольких докладах представители спонсорских фирм доложили об исследованиях по поиску новых лекарственных средств. Так, **П. Н. Конфалоне** (P. N. Confalone, DuPont, USA) выступил с лекцией о новых активных соединениях против СПИДа в рядах 6- и 7-членных циклических мочевины и тиомочевины, которые являются ингибиторами нуклеозидообратной транскриптазы.

Д. Хоу (Donald Hou, Rhodia Chirex Co, USA) представил работу фирмы по программе хиральных блоков синтеза. В работе использовано хиральное кинетическое разделение Якобсена с применением хиральных катализаторов кобальта. Химикам фирмы удалось провести разделение рацемического оксида стирола в масштабе 30–150 кг с оптической чистотой более 98%. **Л. Трусдейл** (L. K. Truesdale, Pfizer, USA) в докладе "Solution phase combinatorial chemistry" представил новый взгляд на использование комбинаторной химии для образования банков соединений, что является хорошей альтернативой твердофазной химии. Метод может применяться для коротких синтетических (2–3 стадии) схем, использует в основном N-метилпирролидон в качестве растворителя. Для масштабирования реакций разработаны основы микроволновых реакций со 100-мольными загрузками.

Несколько лекций были посвящены только синтезу и использованию гетероциклических систем. Так, **Ж.-П. Ворс** (J.-P. Vors, Aventis Cropscience, France) доложил о применении гетероциклических соединений в сельскохозяйственной химии. Согласно статистике, почти половина (46%) от мирового ассортимента (1500 наименований) средств защиты растений относится к гетероциклам. Основная модификация идет в двух направлениях: изменения в цикле (фенилпирролы,

фенилпиразолы, фенилимидазолы) и введение фтора в гетероцикл. В докладе **С. Хейдара** (S. N. Haydar, Albany Molecular Research Inc., USA) "Synthesis and biological evaluation of novel antitumor agents" показана зависимость активности противоопухолевых препаратов от расположения гетероатома в молекуле гетероцикла. Поиску новых противоопухолевых соединений путем изучения связи структура–активность производных природного онколитика криптофисина и их химическому синтезу был посвящен доклад "Studies towards a practical synthesis of a natural product oncolytics: cryptophycin" **М. Мартинелли** (M. J. Martinelli, Eli Lilly and Company, USA). Клонированию антител как пути к получению противораковых препаратов был посвящен доклад **Я. Упеслациса** (J. Upešlācis, Wyeth. Research, USA) "An anti-CD33 calicheamicin-antibody conjugate for the treatment of AML".

Были представлены также две работы по синтезу новых антибактериальных веществ. Доктор **Э. Грабовски** (E. Grabowski, Merck, USA) attractивно представил доклад "Carbapenems: diastereoselectivity and syntheses employing Rh, Sn and Pd" о разработанных фирмой *Merck* новых путях к карбапенемовым системам. **Е. Гетчи** с сотрудниками (E. Goetschi, Hoffmann-La Roche, Switzerland) в лекции "From the DNA gyrase inhibitor cyclothialidine to a new class of antibacterial agent's" доложили о закономерностях модификации циклоталидиновой системы.

Доктор **Л. Куджма** (L. Kudzma, Baxter Healthcare Corp., USA) в лекции "Substitution and halogen-exchange reactions of fluorine in organic synthesis" интересно раскрыл идею создания новых анестезирующих средств и сообщил о цикле исследований для получения летучих фторорганических соединений.

Только два доклада были посвящены химии больших молекул – олигонуклеотидов и полисахаридов. **В. Сангви** (V. S. Sanghvi, ISIS Pharmaceuticals, USA) в лекции "Applications of green chemistry in the manufacture of oligonucleotide therapeutics" сообщил о 10 принципах "зеленых идей" на примерах олигонуклеотидов. Работа группы **Р. Дуталера** (R. Duthaler, Ciba-Geigy, AG) "Potentiation of weak carbohydrate – protein interactions by polyvalency" впечатляет большим размером лигандов, их целенаправленным и громоздким синтезом (при 4 углеводах 25 синтетических стадий) и достигнутой хорошей активностью.

Одним из наиболее впечатляющих по объему синтезов был доклад **Б. Шауба** (B. Schaub, AMCIS Ltd., Switzerland) "Organolithium compounds and "super bases" in multi-kg scale syntheses". Хотя работа в 1000-литровых реакторах с загрузками 500 моль бутиллития в ближайшем десятилетии не станет буднями для каждой фирмы, для AMCIS Ltd. высокоэффективные литийорганические синтезы являются привычным делом. В этой связи интересна работа химиков по масштабированию низкотемпературных реакций.

В работе стендовых сессий конференции, где были представлены доклады химиков 22 стран, активно участвовало молодое поколение химиков Литвы, Латвии, Эстонии, а также Польши и Германии. Организаторами отмечен (приз – ценная книга по органической химии) стендовый доклад докторанта из Таллинского технического университета **К. Аусмеес** (K. Ausmees, руководитель проф. М. Лопп (M. Lopp)).

Финансовую поддержку конференции обеспечили: Министерство образования и науки Литвы; ACADIA Pharmaceuticals; Albany Molecular Research Inc. (Albany NY); Aventis Cropscience, France; Boehringer-Ingelheim Company; Bristol-Myers Squibb Co. USA; Clariant International; Eli Lilly & Company; GlaxoSmithKline, USA; F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland; Merck & Co., Inc. (Rathway, New Jersey); Novartis Pharma AG; Pfizer Inc., Groton, CN USA; Pfizer Central Research, Sandwich, UK; Rhodia Chirex Inc.; SPECS & BioSPECS B.V.; Strem Chemical Co.; Thieme Publishers, Stuttgart, Germany; Wyeth.

П. Трапенциерис,

Латвийский институт органического синтеза