

УДК 547.1 + 544.122 + 544.122.4

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АКСИАЛЬНЫХ И СПИРОИЗОМЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2019 г. Р. Р. Гатауллин*

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступила в редакцию 13 марта 2019 г.

После доработки 28 мая 2019 г.

Принята к публикации 30 мая 2019 г.

В обзоре обобщены данные о получении атропоизомерных производных арилимидов, порфирина, бензимидазола, молекул со спиральной изомерией (гелицены), соединений, обладающих осевой хиральностью.

Ключевые слова: атропоизомерия, порфирины, аксиальная хиральность, гелицены, бензимидазолы.

DOI: 10.1134/S0514749219090015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

- I. Атропоизомерные производные арилимидов, порфирина, бензимидазола
- II. Гелицены
- III. Аксиально-хиральные молекулы
 1. Катализируемый синтез аксиально-хиральных молекул
 2. Молекулы, в которых центр хиральности непосредственно примыкает к атому азота
 3. Аксиально-хиральные молекулы с центром хиральности через 2 связи от атома азота
 4. Молекулы с несколькими центрами хиральности, находящимися через 3 связи и более от атома азота
 5. Аксиально-хиральные ароматические соединения с центром хиральности при *орто*-заместителе

Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

Пространственная изомерия и обусловленные ей различия в биологической активности [1–9] и реакционной способности [10–12] органических соединений, методы синтеза стереоизомеров [13–17] и открывающиеся возможности использования их в стереоселективном синтезе [18] часто освещаются в литературе [19–37], что свидетельствует о чрезвычайной актуальности темы. Пространст-

венная изомерия обусловлена различной геометрией расположения заместителей относительно двойной связи (π -диастереомеры, в том числе и по N=N-связи [38], оксимы, (*E/Z*)-изомеры содержащих олефиновый фрагмент циклофанов [39]), их конфигурацией при хиральных центрах (монохиральные и σ -диастереомеры с *n* центром хиральности с числом конфигурационных изомеров 2^n) и наличием хиральных алленовых систем [18, 40]. Взаимопревращение изомеров друг в друга в этих

3-х системах могут происходить при определённых условиях (например, в процессе енолизации в случае центрально-хиральных атомов) или при существенных энергетических затратах, при этом процесс нередко сопровождается полным или значительным разрушением молекул.

К пространственным изомерам, существованию которых способствует отклонение от планарности π -системы (замещённые фенантрены, гелицены [41, 42] с линейным [43–45] и поперечным расширением [46], перилены, перопирены, хиральность которых индуцируется выраженной конкуренцией между π -конъюгацией и стерическим отталкиванием заместителей или их ориентацией в пространстве [47–49]), относят супрамолекулярные системы с конформационной хиральностью [50], хиральные тетрафенилены [51], наноразмерные обручеподобные молекулы, состоящие из ароматических ядер, как, например, замещённый [4]-цикло-2,8-хризенилен ([4]cyclo-2,8-chrysenylene, [4]CC) [52], все 6 атропоизомеров которого выделены [53].

Особый интерес как объекты исследования физико-химических свойств представляют хиральные полиарильные циклофаны и фосфафаны, в цепи которых присутствуют атомы серы и азота [54], а также другие макроциклы этого ряда [1, 55]. Расширению набора ароматического ряда пространственно различающихся молекул способствуют также изомеры правого и левого вращения (right and left helices) выделяемых колоночным хроматографированием на хиральных адсорбентах полиароматических *орто*-фениленовых структур [56].

Введением в качестве заместителя сульфоксидной группы в *орто*-положение ароматического цикла спектрально не различающихся аксиально-хиральных производных моно- и биариллов можно получить пространственные изомеры с отличаю-

щимися физико-химическими характеристиками [57–59]. При этом изомеры относительно стабильны, а их трансформация, например, изомера *M-I* в аналог *P-I* [58], может происходить при длительном кипячении (рис. 1). Известны уникальные сепарабельные, получаемые с невысокими выходами, полициклические бензконденсированные гетероциклы **II–V**, которые обладают высоким энергетическим барьером аксиальной изомеризации (рис. 1) [60].

Синтезирован фотопереключаемый гетеродитопный ионный рецептор *E-VI*. При облучении УФ-светом *E-VI* легко превращается в изомер *Z-VI*, который является удивительно стабильным и может быть легко выделен хроматографией на колонке [61]. Примером пространственных изомеров природных соединений являются аксиально-хиральные сальвианолиевые кислоты *T* и *U* (рис. 2) [62], выделенные экстракцией различными растворителями из корней шалфея краснокорневищного (китайский шалфей, *Salvia Miltiorrhiza*, из 20 кг сухого сырья получают 11 и 24 мг каждого изомера).

Различия в физико-химических свойствах пространственных изомеров могут быть количественно оценены фиксированием их характеристик с помощью приборов [63–66]. Например, инструментальными методами установлено, что в атропоизомерных *N*-(2-алкил-6-иодбензоил)-3-бромкарбазолах свободное вращение вокруг оси *N-C7'* происходит намного быстрее, чем вокруг оси *C1'-C7'*. При этом вращение вокруг оси *C1'-C7'* не зависит от объема алкильной группы. В случае индолов с 2-метил- и 2-этил-6-иодбензоильными фрагментами обнаруживают и выделяют [67] по 2 относительно устойчивых атропоизомера (значение стереохимической стабильности ΔG^\ddagger перехода изомеров *цис*-/*транс*-*aS* в *цис*-/*транс*-*aR* составляет от 108 до 110 кДж/моль). У *N*-(2-изо-пропил-

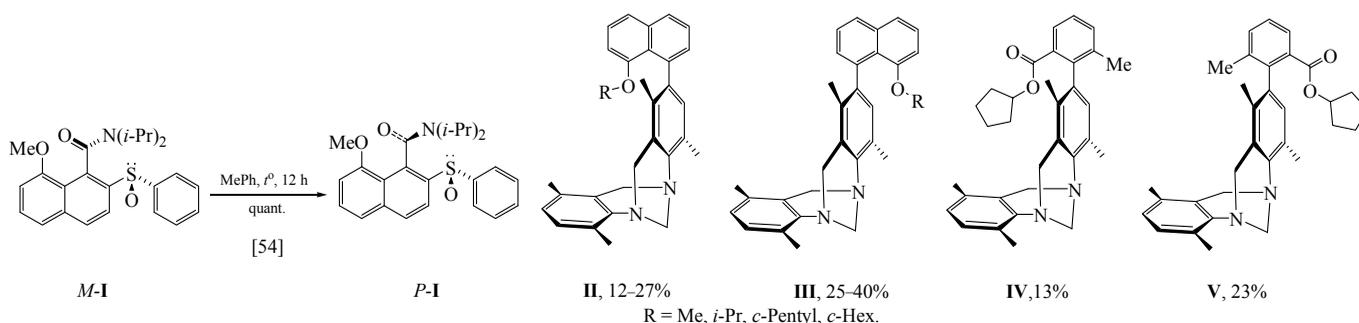


Рис. 1. Примеры аксиально-хиральных моно- [58] и биарильных [60] соединений.

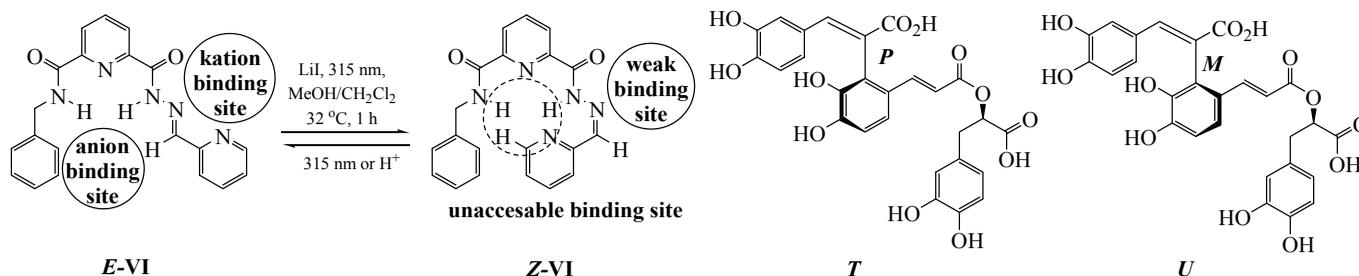


Рис. 2. Фотопереключаемые синтетические изомеры *E*-VI, *Z*-VI [61] и аксиально-хиральные сальвианолиевые кислоты [62] *T* (11 мг) и *U* (24 мг).

6-идбензоил)-3-бромкарбазола второй изомер не наблюдается (объемы Ван-дер Ваальса Me-, Et- и *i*-Pr-групп соответственно равны 21.6, 38.9 и 56.2 Å³), тогда как в случае аналога с *t*-Bu-группой наблюдается стабилизация 4-х изомеров [67]. Получаемые дегидродимеризацией бензо[*a*]азулена в присутствии MnO₂/C аксиальные (+)-(*M*)- и (-)-(*P*)-энантимеры 10,10'-дibenzo[*a*]азулена легко выделяются хроматографированием на хиральном адсорбенте и идентифицируются спектрами кругового дихроизма (CD Spectrum) [68]. Энантиобогащенность гетероарильных соединений, синтезируемых каскадной циклоизомеризацией-аминированием 2-(гексинил)фенилбороновых кислот с различными азодикарбоксилатами в присутствии хиральных катализаторов на основе золота [69], определяли с помощью препаративной ВЭЖХ (HPLC) и конфигурацию некоторых из них устанавливали, применяя инструментарию вибрационного (колебательного) кругового дихроизма (VCD) [70].

В тех случаях, когда *орто*-положения ароматических колец биарила не заняты или присутствует только один *орто*-заместитель, энергия взаимопревращения аксиально-хиральных изомеров ниже, чем у *орто-орто*-дизамещенных аналогов. Более жесткая структура атропоизомеров с высокой энергией взаимного перехода характерна для биариллов, у которых в *орто*-положении находятся объемные заместители [71]. На основе таких биарильных соединений получены многочисленные аксиально-хиральные лиганды [72, 73], известные устойчивые органические кислоты [74], применяемые в качестве катализаторов в асимметрических синтезах. Многочисленные атропоизомерные 2-дифенилфосфинзамещенные производные бензамида с осевой изомерией применяются как лиганды в комплексах серебра в каталитических системах, используемых при получении

оптически чистых нитрозамещенных пирролидонов [75].

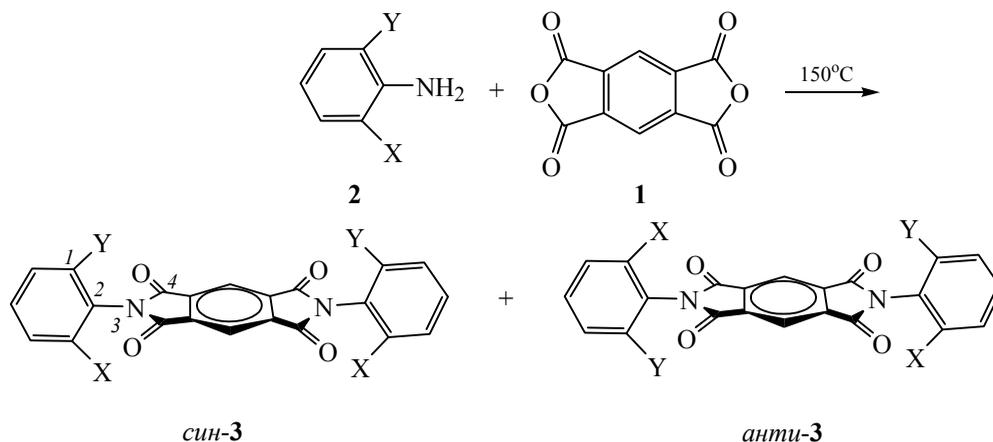
Как объекты исследования влияния пространственной изомерии на структуру продуктов реакции для синтеза интерес представляют также соединения, в которых *орто*-моно- или *орто-орто*-дизамещенное ароматическое кольцо связано с *sp*²-гибридизованным атомом углерода [76] или *sp*³-гибридизованным атомом азота [77], при которых находятся неравноценные заместители.

I. АТРОПОИЗОМЕРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛИМИДОВ, ПОРФИРИНА, БЕНЗИМИДАЗОЛА

Расположение заместителей *син*- или *анти*-относительно плоскости встречается в соединениях с двумя или более ароматическими кольцами, располагающимися по разные стороны изоиндолонового, нафталинтетракарбодимидного, бензамидного, аценафтенного, порфиринового или порфириноподобного фрагмента молекулы. При этом в *орто*- или *мета*-положениях этих колец должны находиться ответственные за изомерию различающиеся по старшинству радикалы [78]. Такие структурные изомеры достаточно распространены, привлекают внимание как потенциальные кандидаты для исследования в качестве материалов – носителей свойств, полезных для применения в фото-, термо- или других индикаторах, проявляют биологическую активность.

Устойчивая пространственная изомерия при обычных условиях присуща соединениям, полученным из диангидридов некоторых ароматических тетракарбоновых кислот и производных анилина [79]. Изомерные *N*-замещенные пирроло-[3,4-*f*]изоиндол-1,3,5,7(2*H*,6*H*)-тетраоны получают нагреванием диангидрида пиромилитовой кислоты

Схема 1.



[80] или подобных ангидридов **1** с соответствующими орто-орто-дизамещенными ароматическими аминами **2** (схема 1) [81]. Продуктивность реакции диангирида с соответствующим арил-амином в ДМФА достигает 80%. При проведении этой же реакции без растворителя в вакууме общий выход гетероциклов **3** можно повысить до 95%.

Замещенные аксиально-хиральные *N*-арилнафтиламиды, получаемые из производных нафталинтетракарбоновой кислоты, рассматриваются как перспективные соединения для развития каталитических синтезов с использованием их в качестве лигандов [82]. Было обнаружено, что после удаления бензильной группы соединения **4** ($\text{R} = \text{Bn}$) восстановлением H_2 в присутствии Pd/C вращение орто-мета-дизамещенных ароматических фрагментов, располагающихся при имидных атомах азота в соединении **5** ($\text{R} = \text{H}$), практически не тормозится, рацемизация происходит уже при

комнатной температуре ($\tau_{1/2} \approx 13$ мин) (схема 2), тогда как в случае бензилированного аналога **4** время полупревращения существенно увеличивается ($\tau_{1/2} \approx 109$ дней) [83]. Реакцией изомеров **5** с 3-хлорметилпиридином (ДМФА, K_2CO_3) получают пространственные изомеры соединения **6** ($\text{R} =$ пиридин-3-илметил) (энергетический барьер взаимопревращения при 23°C составляет 27 ккал/моль), время полупревращения $\tau_{1/2}$ при этой температуре достигает 71 дня [84].

Гетероциклы, структурно близкие порфирина [85], образованные из 4 связанных между собой метилиденовым спейсером пиррольных ядер [86, 87] (в том числе атропоизомерные [88]), и другие соединения ряда арилзамещенных порфиринов [89] также привлекательны. Часто [90] используемым в настоящее время подходом к получению этих систем является конденсация производных пиррола с соответствующими альдегидами. После-

Схема 2.

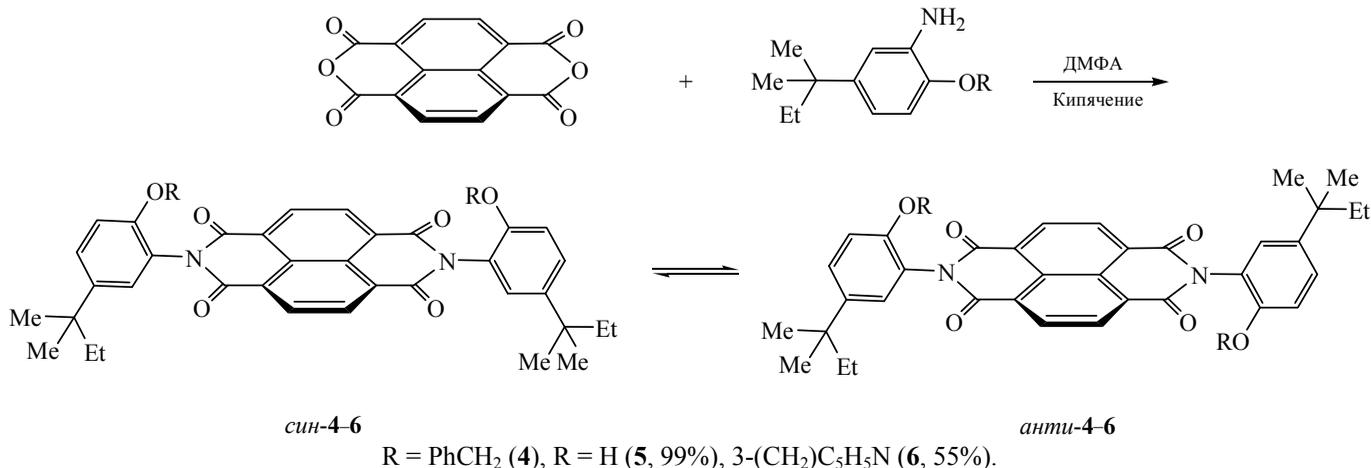
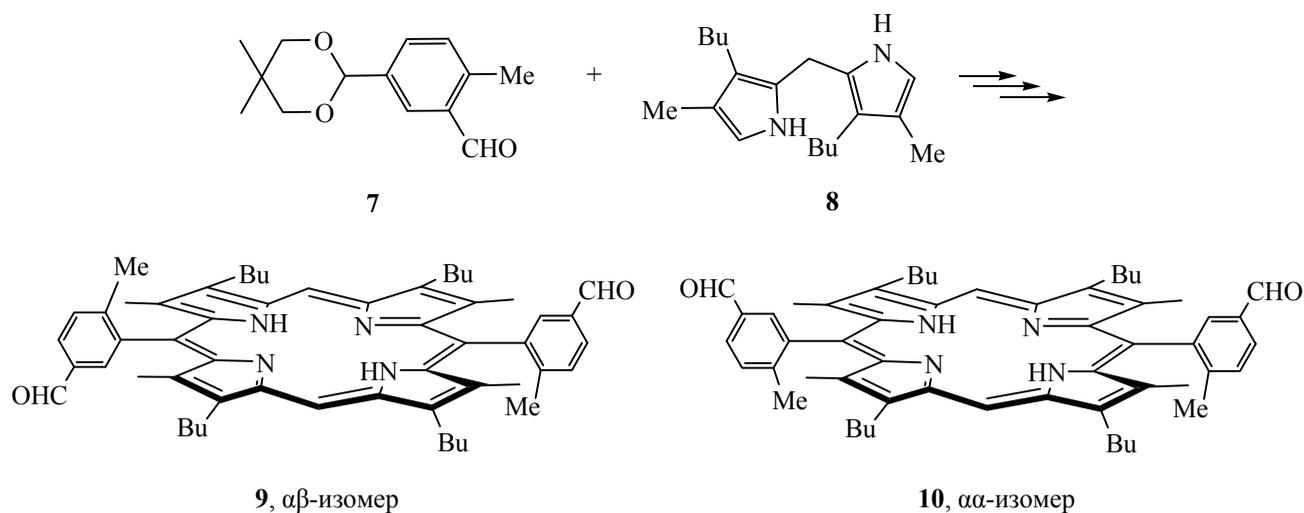


Схема 3.



довательными реакциями деблокирования продуктов кислотно-катализируемой конденсации ароматического альдегида **7** и дипирролилметана **8** получают изомеры **9** и **10**, в которых заместители при *орто-мета*-дизамещенных ароматических ядрах располагаются по разные стороны плоскости порфиринового полицикла (схема 3). Менее полярный изомер **9** при хроматографировании на силикагеле выделяется в первых фракциях [91].

Реакцию ди(2-пирролил)метана (**11a**) и ди(3-метил-4-этил-2-пирролил)метана (**11b**) с 9,9'-спиробифлуорен-2-карбальдегидом **12** использовали для получения смеси соответствующих изомерных 5,15-бис(9,9'-спиробифлуорен-2-ил)порфиринов **13a, b** (схема 4). Нагреванием их с $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$

в дихлорбензоле при 160°C были синтезированы α,α - и α,β -изомерные карбонильные комплексы рутения. Последние превращали в бис(метилдифенилфосфониевые) или бис(*meta*-бутилизоцианидные) комплексы, пространственные изомеры которых, как и предшествующих карбонильных металлокомплексов, разделить не удастся [92].

Устойчивые изомерные метилдифенилфосфониевые комплексы рутения **14** [92] удалось индивидуализировать в случае, когда при порфириновом фрагменте присутствуют 2 *орто*-метоксифенильные группы (схема 5). Спектральные исследования индивидуальных образцов этих комплексов показали существенное влияние изомерии на значения химического сдвига метильных групп

Схема 4.

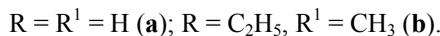
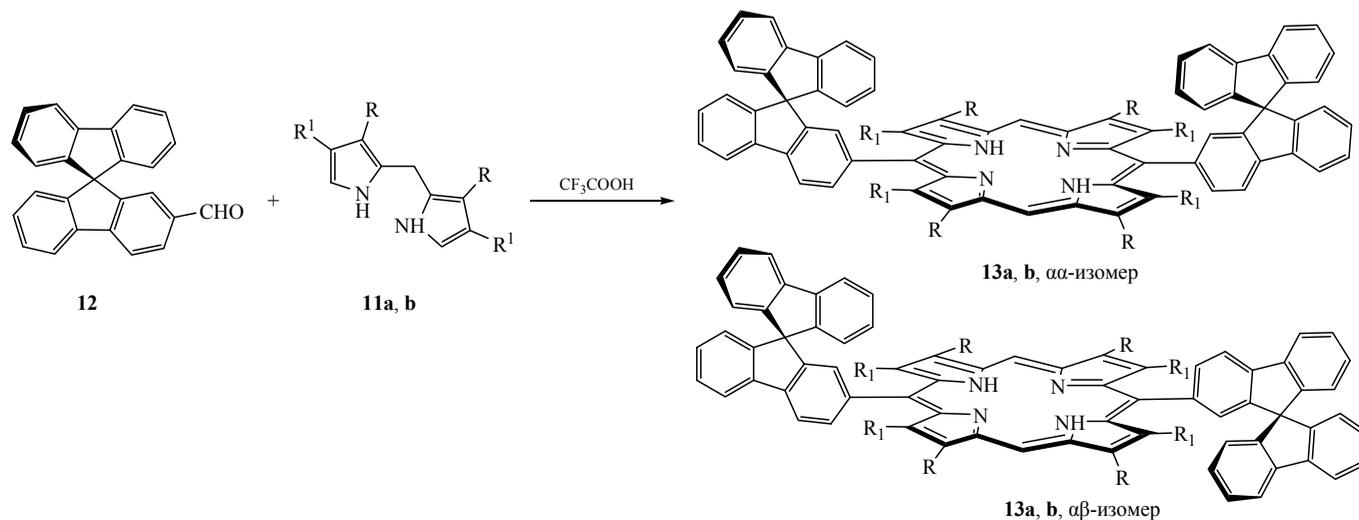
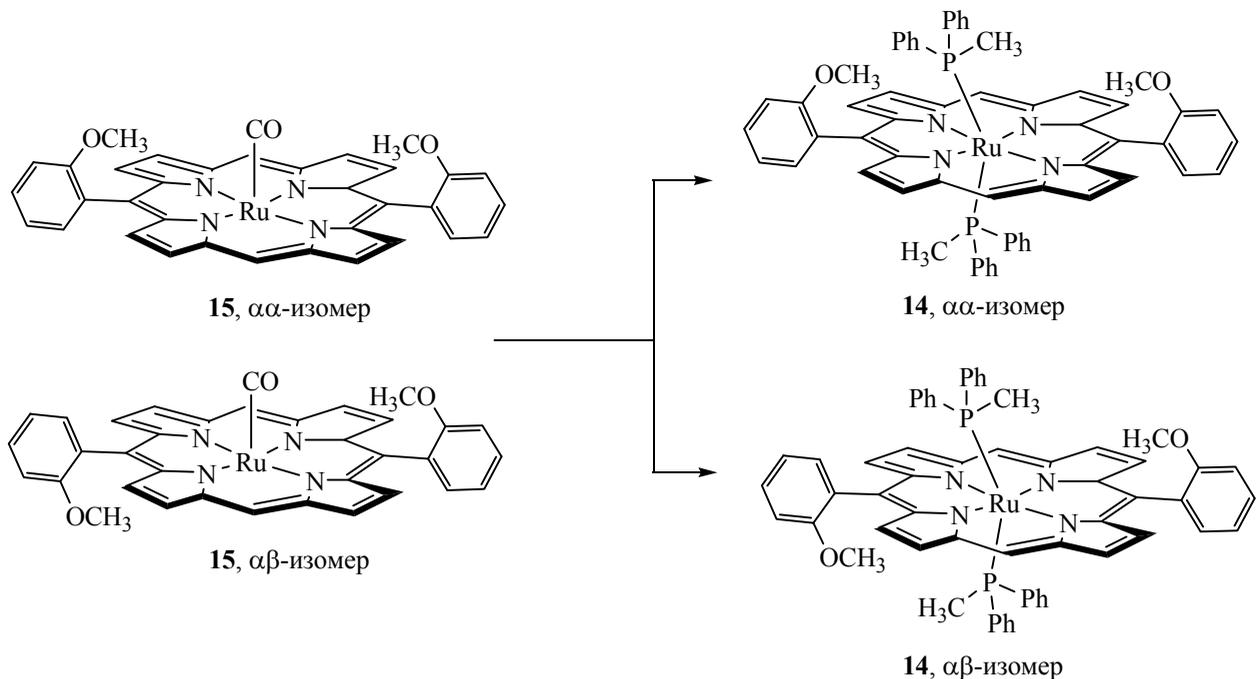


Схема 5.



при фосфиновых фрагментах. Из-за неравноценного пространственного окружения в случае α, α -изомера значения химического сдвига их сигналов различаются и прослеживаются в виде 2-х трехпротонных триплетов, тогда как у α, β -изомера наблюдается только один шестипротонный триплет.

Стерический эффект *орто*-аминогруппы ароматического фрагмента в подобной системе менее выражен, чем у метоксигруппы. Нагреванием *орто*-нитробензальдегида **16** с пирролом в уксусной кислоте после хроматографической очистки получен трис(*о*-нитрофенил)корол (**17**) с низким выходом. Восстановление этого гетероцикла 9 экв SnCl_2 в HCl при 70°C после нейтрализации при-

водит к трис(*о*-аминофенил)корулу (**18**), который существует в виде 3-х пространственных изомеров, у которых довольно низкий энергетический барьер взаимного перехода (схема 6) [93].

Порфириновые системы представляют интерес и как кандидаты для получения конъюгатов с фуллеренами. Известны примеры, в которых упоминаются некоторые такие производные, в том числе и обладающие атропоизомерными свойствами [94, 95], комплексные соединения некоторых металлов. Первые результаты исследований подходов к синтезу трудно разделяемых пространственных изомеров ферроценилзамещенных производных порфирина были опубликованы в

Схема 6.

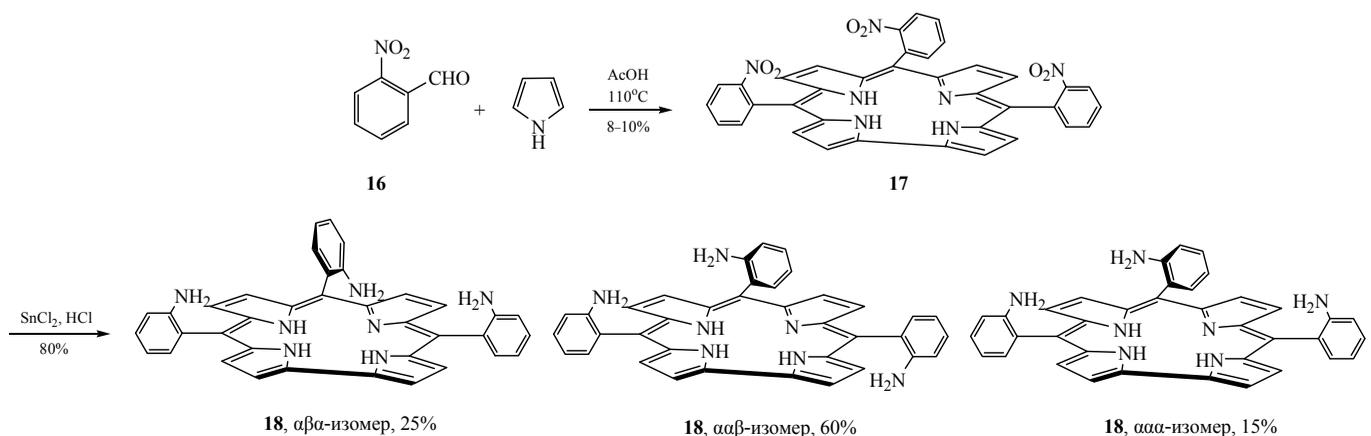
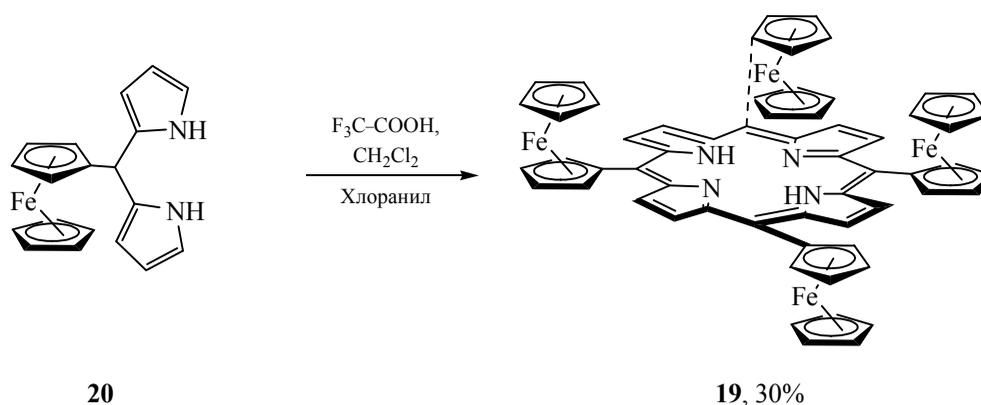


Схема 7.



1977 г. [96]. Позднее было показано, что единственный изомер **19** можно получить кипячением соединения **20** с трифторуксусной кислотой в дихлорметане (схема 7), продукт этой реакции выделяли хроматографированием на оксиде алюминия [97].

Взаимодействием 1,1,3-трихлоризоиндола **21** с *N*-метил- или *N*-бензил-*орто*- R^1 -замещёнными ариламинами **22** получены перхлораты **23** (схема 8), которые существуют в виде смеси атропоизомеров – симметричной *мезо*-формы и 2 энантиомеров. Соотношение их меняется в пределах от 2:3 до 1:1. Температурный ЯМР эксперимент ($T = 413$ К) на примере *орто*-метоксиарилзамещённого

производного ($R^1 = \text{OMe}$) показал, что соотношение изомеров от нагревания не зависит. Это указывает на то, что стереоизомеры образуются с равной вероятностью, не способны к взаимопревращению и, таким образом, энергетически равноценны [98].

При взаимодействии бензимидазольона **24** со стерически затрудненной арилборной кислотой **25** (схема 9) в присутствии каталитических количеств сульфида меди(I) образуются монозамещённый атропоизомер (42%, в схеме не приводится), а также дизамещённые: оптически неактивная *мезо*-форма **26** и оптически активные атропоизомеры **27** и **28**. В реакции используется до 1 экв тетраметил-

Схема 8.

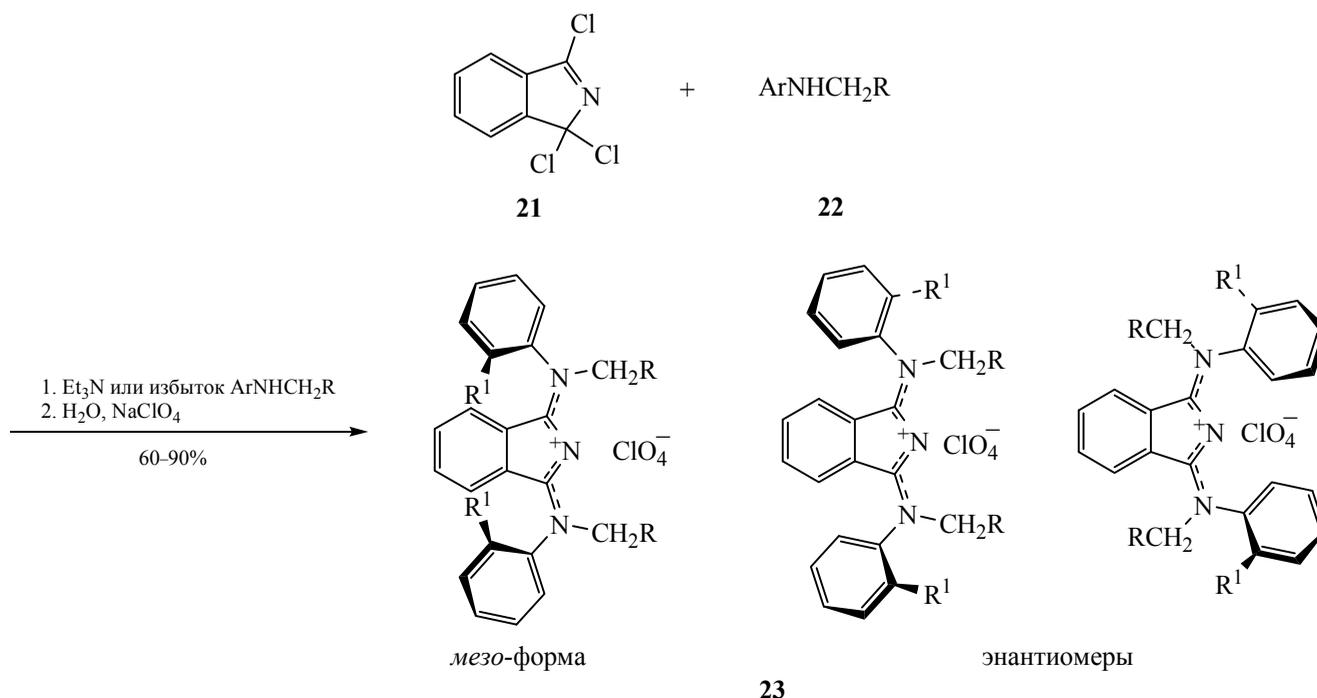
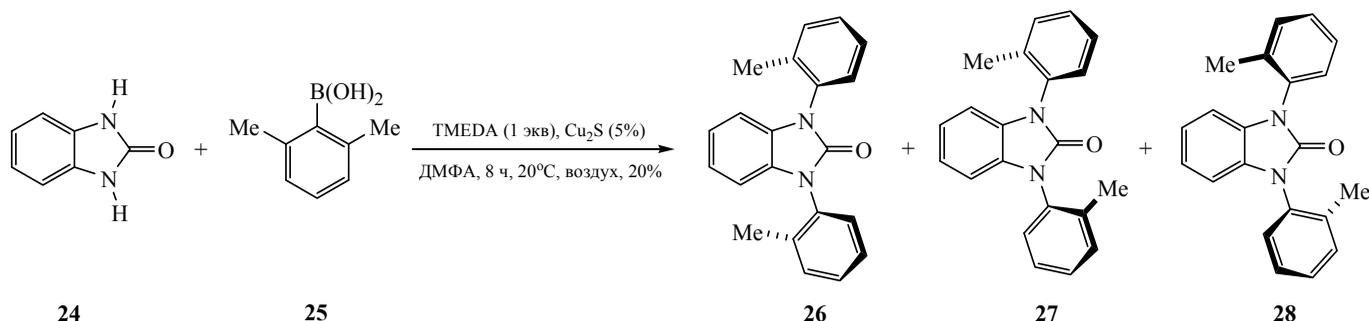


Схема 9.



этилендиамина (TMEDA). В отсутствие лиганда (TMEDA, Py, Et₃N) существенно возрастает выход монозамещенного бензимидазона (до 95%). Существование 3 форм соединений **26–28** (общий выход 20%, схема 9) установлено методом ВЭЖХ (соотношение 3:1:1) с привлечением спектральных методов анализа. Анализом с помощью ВЭЖХ на хиральном сорбенте подтверждено наличие 2 атропоизомеров и в случае монозамещенного *N*-(2-метилфенил)бензимидазол-2-она [99].

В *орто*-(2-изопропил-4-метил)циклогексиланилах вращение ментильного заместителя при обычной температуре затруднено. Эти амины являются равновесной смесью *анти*-**29ac**- и *син*-**30sc**-клинальных (соотношение 12:1) атропоизомеров (схема 10).

Реакцией смеси *анти*- и *син*-клинальных анилинов **29ac** и **30sc** с аценафтехиноном **31** в присутствии ZnCl₂ с последующим удалением комплексообразующего цинка оксалатом калия получают имины **32** и **33** с преобладанием изомера, в котором ментильные группы при арильном фрагменте находятся в *анти*-положении относительно плоскости иминонафтового звена. Изомеры, в которых заместители при C=N связи имеют *E,E*-конфигурацию, в равновесной смеси 4-х возможных изомеров являются преобладающими, тогда как смещение равновесия к *Z,E*-геометрическим изомерам менее выражено. Не менее интересны

последствия существования такой изомерии для химии высокомолекулярных соединений, а именно полиэтилена или полигексена. В зависимости от того, какой комплекс – из имина **32** или **33** (схема 11) – использовали при полимеризации, полимеры обладают различными свойствами: отличаются молекулярной массой, плотностью, разветвлением [100].

II. ГЕЛИЦЕНЫ

Пространственная изомерия в спирально-хиральных молекулах, построенных из конденсированных ароматических колец, обычно начинает наблюдаться, когда количество ядер в этих «рогаликах» достигает 5 и более. При получении гелиценов (схема 12) используются методы фотоциклизации производных стирола в присутствии молекулярного йода, где в зависимости от структуры образующихся спиральных молекул выходы составляют от 45% (синтез гелицена **34** из соединения **35**) [101] до 76% (циклизация бромпроизводного **36** в гелицен **37**) [102].

Три подхода к синтезу [5]гелиценов **39** продемонстрировано, исходя из стильбенов (галогенарил-1,4-дивинилбензолов) **40**, бис(5-фтор-3-дибромметил)- и бис(5-метокси-8-бром-3-бромметил)нафталинов **41**. Фотоиндуцированная при облучении ртутной лампой дегидроциклизация соединения **40** проходит с потерей 4-х атомов водорода и приводит к [5]гелиценам **39** (X = H, R¹ = F, OMe,

Схема 10.

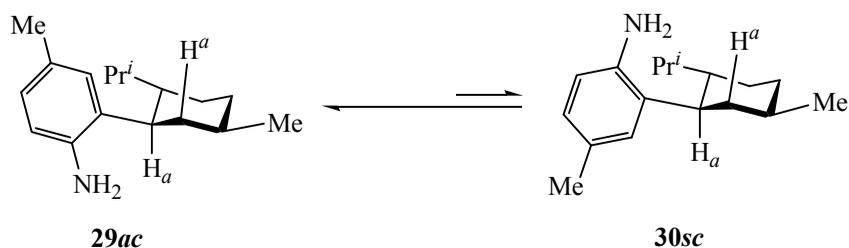
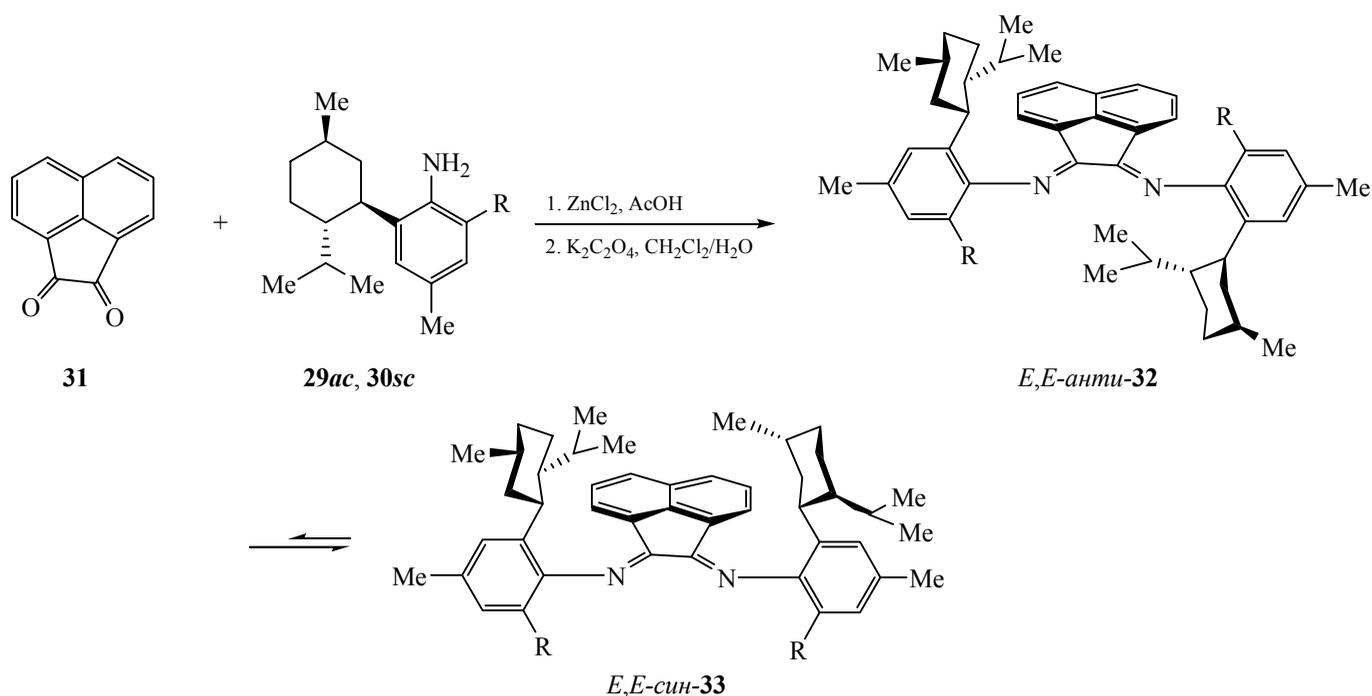


Схема 11.



Me, $\text{R}^2 = \text{Br}$) с хорошими выходами (схема 13). Подход с применением *трет*-бутоксид калия для окислительной конденсации тетрабромида **41** позволяет достигать более высокого выхода соединения **39** ($\text{X} = \text{Br}$, $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{H}$). При обработке тетрабромзамещенного диметоксида **41** ($\text{R}^1 = \text{OMe}$,

$\text{X} = \text{R}^2 = \text{Br}$) гексаметилдисилазидом лития также образуется гелицен **39**, выход которого в этом случае оказался сопоставим с выходом при фотохимическом методе. Атомы брома, присутствующие в продуктах дегидроциклизации **39**, удаляются обработкой $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или BuLi . Хроматог-

Схема 12.

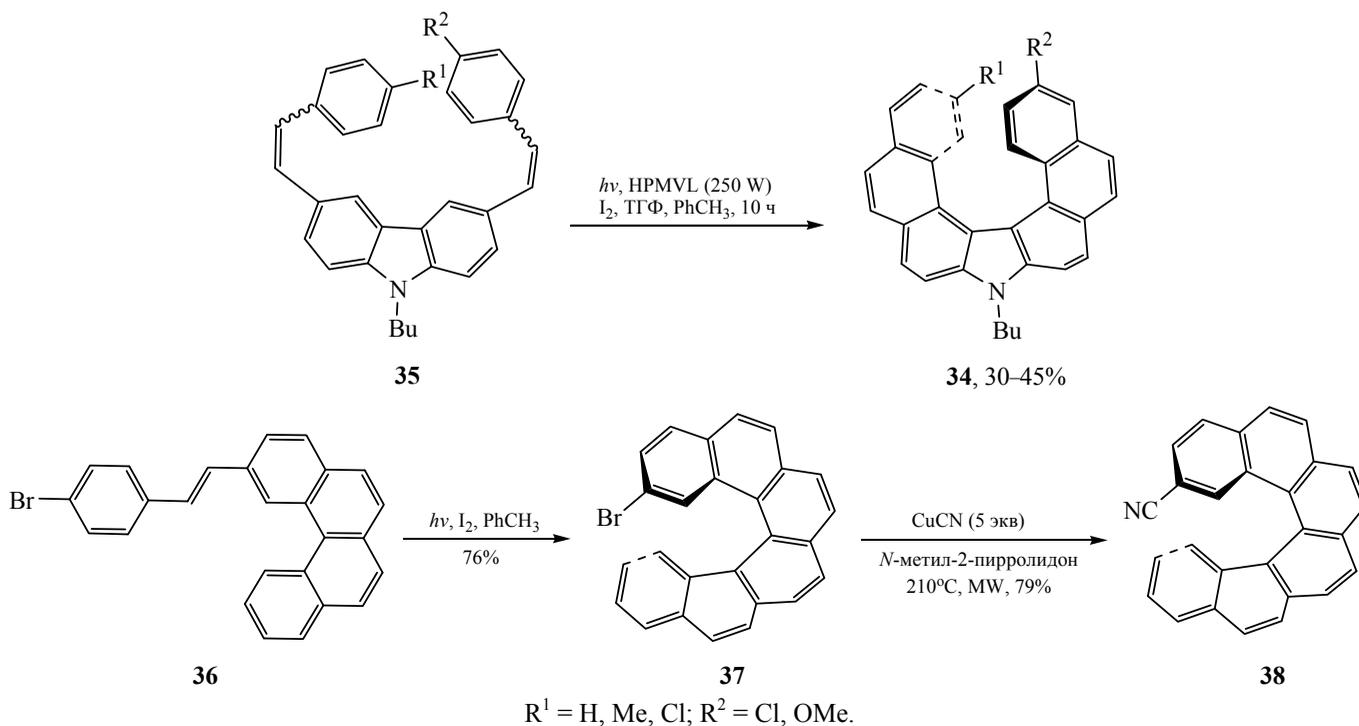
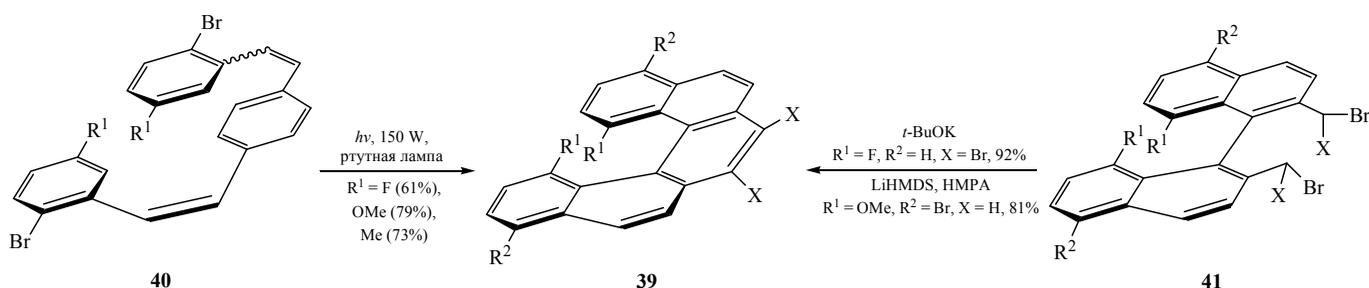


Схема 13.



рафированием полученной смеси на колонке, наполненной хиральным носителем, выделяют достаточно устойчивые к рацемизации при комнатной температуре энантиомеры гелиценов. Предложен ряд устойчивости этих соединений в зависимости от заместителя R^1 : $\text{F} < \text{OMe} < \text{Me}$ [103].

Для получения производных стирола может быть использована реакция Виттига соответствующих бромидов арилфосфония **42** с формилфенилборонатами **43a, b** в присутствии сильных оснований (схема 14). Синтезированные по такой схеме соединения **44a, b** подвергают фотооблучению ртутной лампой в присутствии эквивалентного количества молекулярного йода с получением (\pm)-[6]гелицендилборонатов **45a, b** с выходами 63–70%, чистые (*P*)- и (*M*)-энантиомеры которых были выделены с использованием препаративной ВЭЖХ на стационарном хиральном носителе. В этой реакции также замечено, что фотоциклизационная индукция не чувствительна к присутствию в молекуле асимметрических центров. В случае производного стирола **44b**, получаемого с использованием (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-пинандиол-4-формилфенилбороната **43b**, при фотоциклизации индукция хиральности не зафиксирована, соотношение (*P*)- и (*M*)-энантиомеров **45b** составило 1:1. Дальнейшими трансформациями индивидуальных изомер-

ров [6]гелицендилборонатов **45a, b** получены энантиоочищенные азиды **46**, амиды или амины [104].

Фотооблучение ртутной лампой в присутствии молекулярного йода достаточно часто используется при получении и других различных спирально хиральных конденсированных ароматических систем. С применением этой методики на 2-х этапах схемы, где исходят из тетралона, было синтезировано *орто*-конденсированное ароматическое соединение **47**, условно содержащее три периленовых блока, в которых одно бензольное кольцо среднего блока является общим с 2-мя боковыми периленовыми фрагментами. По мнению авторов, соединение **47** можно рассматривать как субструктуру графена, скрученного наподобие спирали. Получаемый конденсацией при фотооблучении дибромид **48** предшественник **49** дегидрировали действием DDQ (схема 15). Недостаток подхода – низкие выходы продуктов реакции с высокой молекулярной массой на завершающих стадиях схемы [105].

Повышенный интерес к конденсированным ароматическим соединениям обусловлен также и тем обстоятельством, что некоторые из них, в том числе и обладающие спиральной хиральностью, приобретают особые свойства. Благодаря этим свойствам их рассматривают в качестве канди-

Схема 14.

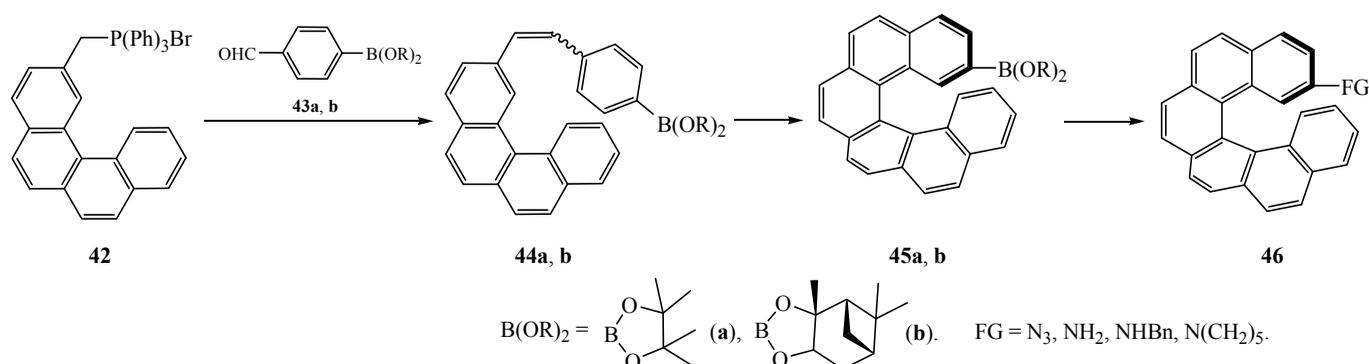
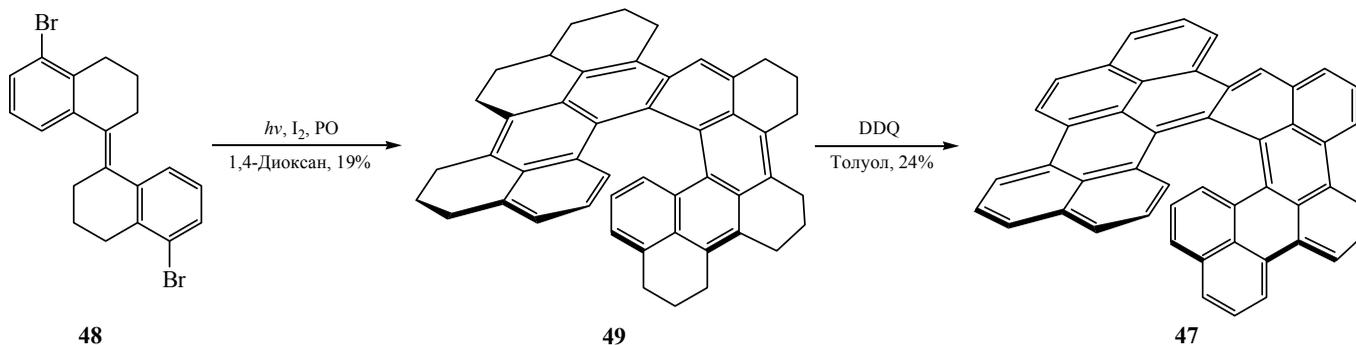
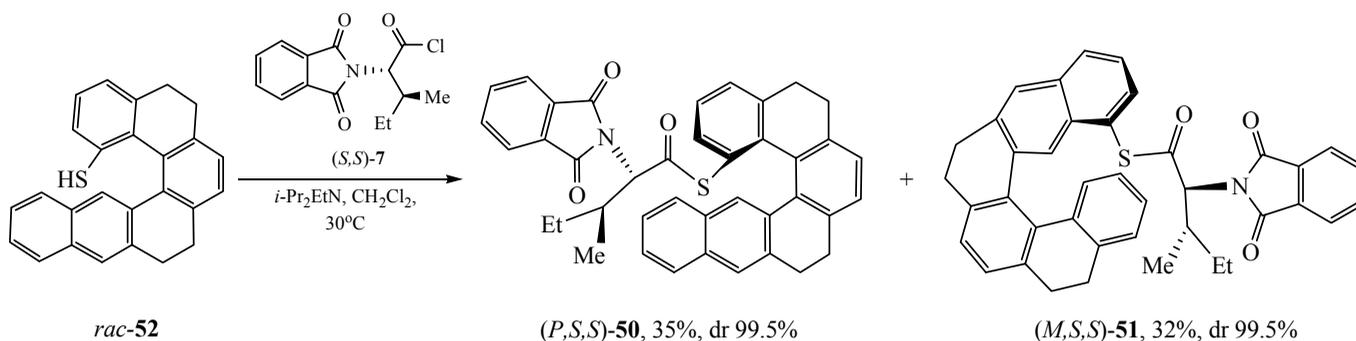


Схема 15.



PO = пропиленоксид; DDQ = 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон.

Схема 16.



датов, перспективных для использования в области жидких кристаллов, в каталитических и других системах. Поскольку приемы одореакторного получения гелицена с высокой оптической чистотой ограничены, это побуждает исследователей к поиску других подходов к разделению изомеров. При введении в функциональную группу рацемического гелицена оптически активного заместителя в некоторых случаях образующиеся спирально-хиральные диастереомеры легко могут быть разделены обычным хроматографированием на силикагеле. Таким способом разделили пространственные изомеры тетрагидрированных [6]гелиценов **50** и **51**. Последние синтезировали из рацемата меркаптогелицена **52** (схема 16), диастереомерная чистота после разделения составила > 99.5%. При обработке тетрафторборатом трифенилметилия (Ph_3CBF_4) и 2,4,6-коллидина тетрагидро[6]гелицены **50** и **51** теряют 4 атома водорода и ароматизируются в соответствующие (*P,S,S*)- и (*M,S,S*)-диастереомеры [6]гелиценов [106].

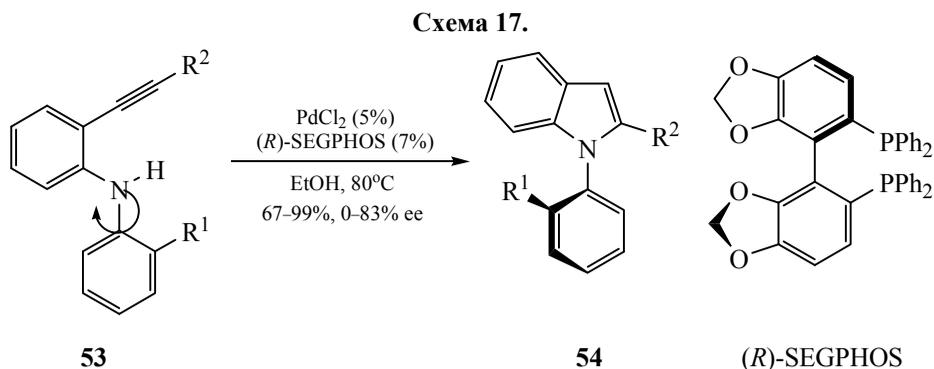
III. АКСИАЛЬНО-ХИРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Исторические сведения о первых исследованиях, позволивших утвердить аксиальную

хиральность как новый тип пространственной изомерии в органической химии, подробно описаны в обзоре [13].

1. КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ АКСИАЛЬНО-ХИРАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ

При получении энантиомеров аксиально-хиральных соединений часто используются соли переходных металлов с добавлением в реакционную среду хиральных органических соединений фосфора и азота, способных образовывать с этими металлами комплексы, или применяются другие, не содержащие металл, катализаторы основного или кислотного типа. Синтезируемые в этих реакциях изомерные соединения в редких случаях имеют различающиеся ЯМР-спектральные характеристики [107]. Широко известный способ получения индолов из производных 2-этиниланилина **53** был исполнен с использованием хиральных бифенилфосфиновых комплексов палладия (схема 17). Однако в этой реакции не удается добиться полной энантиообогащенности (*ee*) в продуктах 5-эндо-гидроаминоциклизации **54**, её наибольшее значение достигает 83% в случае заместителей $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $2\text{-BrC}_6\text{H}_4$ и при использовании в качестве лиганда 4,4'-бис-1,3-



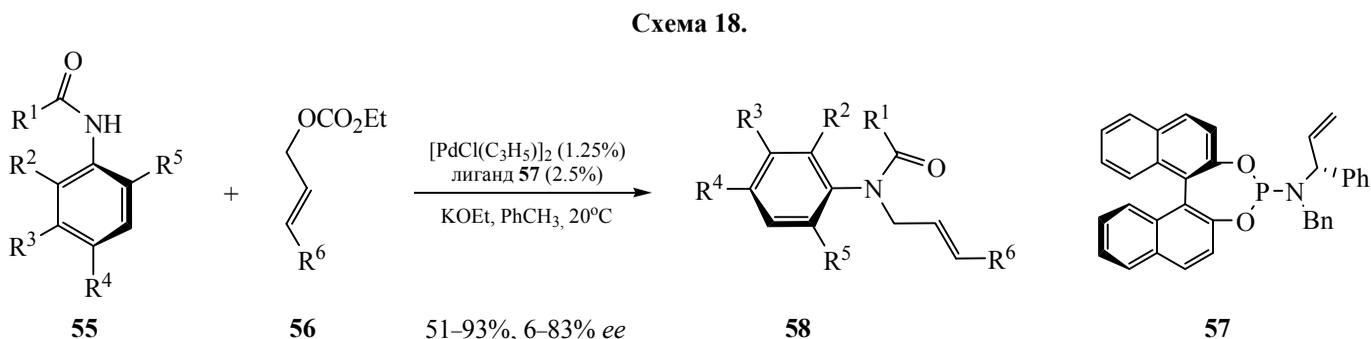
$R^1 = t\text{-Bu, CF}_3, i\text{-Pr, Ph, OMe}$; $R^2 = \text{Ph, Bu, 2-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-}i\text{-PrC}_6\text{H}_4, \text{Cy, 4-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$.

бензодиоксол-5,5'-диилбис(дифенилфосфина) [(*R*)-SEGPHOS]. Примечательно, что в случае заместителей $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Ph}$ образовался рацемический продукт циклизации (0% *ee*). Проведение реакции с применением хирального лиганда позволило обнаружить также существование в такой трансформации и промежуточной стадии перехода хиноидной системы из-за превращения *sp-sp-sp*²-сочетания C–C-связей $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$ в алленово-хиноидную $\text{C}=\text{C}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{OMe}$ в случае $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ заместителя при ацетиленовом фрагменте. Такая возможность изомеризации тройной связи в алленовую в ходе реакции под действием катализатора ведет к снижению энантиобогащенности в случае *para*-метоксифенильного заместителя при ацетиленовом фрагменте до 18% *ee*. Нагревание других полученных индолов **54** при кипении в этаноле ($R^1 = t\text{-Bu, CF}_3, i\text{-Pr, Ph}$, $R^2 = \text{Ph}$) в течение 15 ч показало, что эти аксиально-хиральные молекулы достаточно устойчивы к рацемизации [108].

Катализируемыми комплексами палладия *N*-алкенилированием производных *N*-ациланилина **55** эфирами **56** в присутствии лиганда **57** биарильного

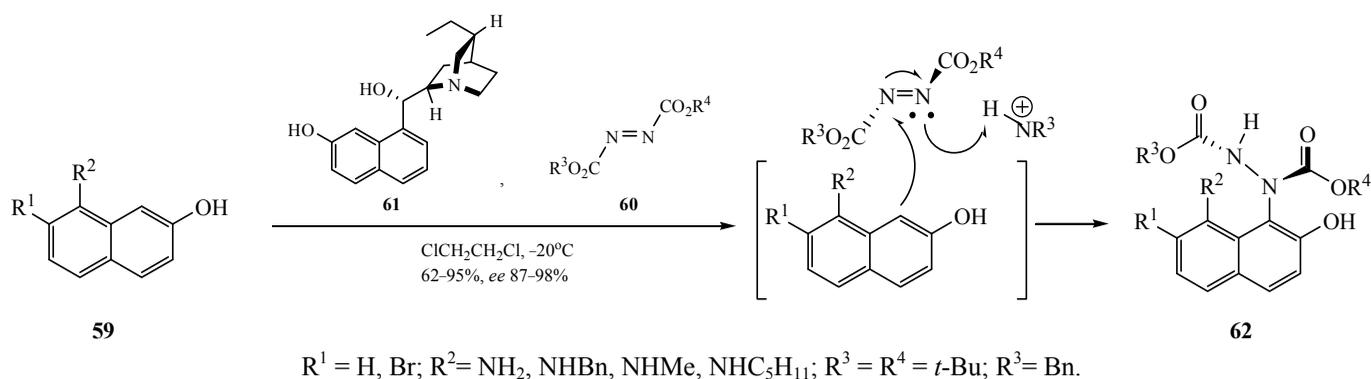
строения [70] получены атропоизомерные соединения **58** с *N*-C-осевой хиральностью (схема 18). В зависимости от природы ацильного фрагмента и структуры эфира **56** энантиобогащенность продукта реакции может достигать 83%. При использовании других аналогов этого лиганда показатели энантиобогащенности оказались ниже [109].

В практику при разработке подходов к синтезу атропоизомерных соединений вошло использование в этих реакциях бифункциональных катализаторов. Известны примеры бромирования производных бензамида, в которых получены аксиально-хиральные моно-, ди- и трибромбензамиды [110], в реакциях присоединения по Михаэлю использовали оптически активные молекулы третичных аминов [111], их аналоги с аксиально-хиральными бинафтильными фрагментами, при участии которых достигается до 99% энантиобогащенности [112]. Сходные результаты получены при применении асимметрической реакции Фриделя–Крафтса – аминирование 2-нафтолов азодикарбоксилатами в присутствии органических катализаторов – при получении соединения с аксиально-хиральным фрагментом. При взаимодействии акти-



$R^1 = \text{Ph, Bn, BnCH}_2, (Z)\text{-PhCH}=\text{CH}$, Cy, 2-фурил, 2-Cl или 4-ClC₆H₄CH₂, 2,5-Me₂C₆H₄CH₂; $R^2, R^3, R^4, R^5 = \text{H, Me, Br, I, Ph, } t\text{-Bu}$; $R^6 = 2\text{-Cl}$ или 3-ClC₆H₄, 2-MeO или 3-MeOC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-BnOC₆H₄.

Схема 19.

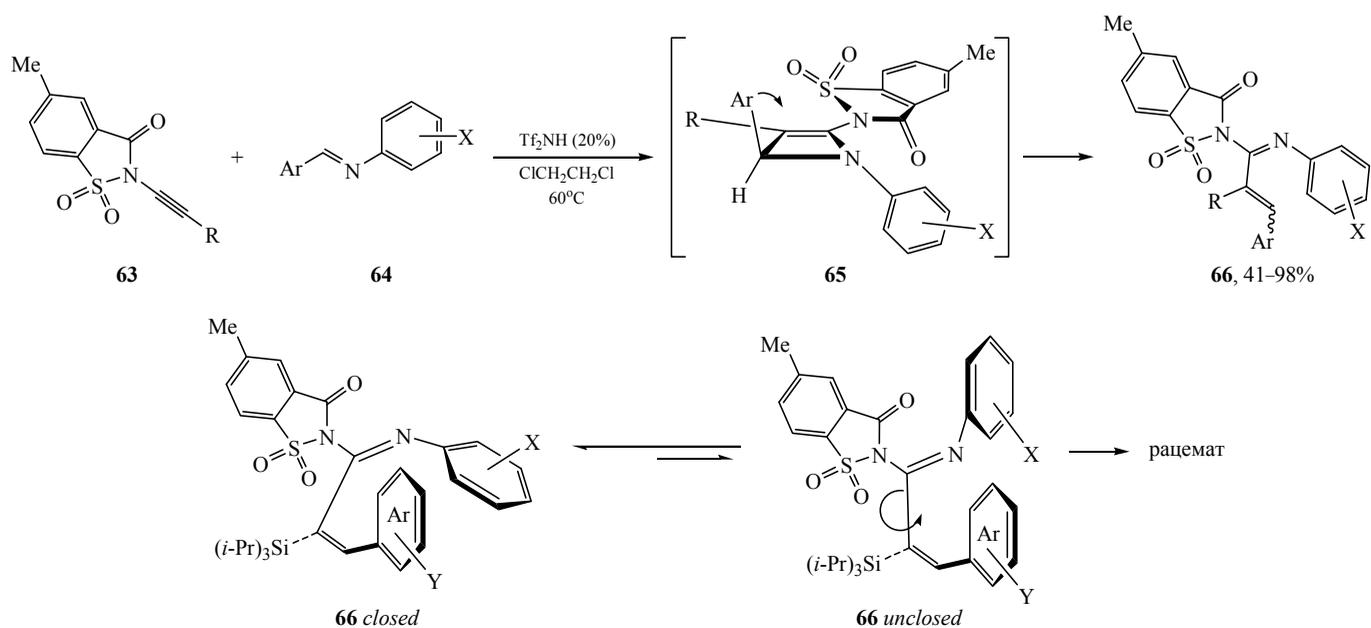


вированных нафталинов **59** с азодикарбоксилатами **60** в присутствии третичного амина **61** в случае $R^3 = R^4 = t\text{-Bu}$ образуются продукты аминирования **62** (схема 19) с выходами 85–95% (энантиобогащенность $\approx 94\text{--}98\%$). В случае разных заместителей при карбамидных углеродных атомах азодикарбоксилата **60** ($R^3 = \text{Bn}$, $R^4 = t\text{-Bu}$) отмечено снижение выхода (62%) и энантиобогащенности (87% *ee*) [113].

При получении аксиально-хиральных соединений в качестве азотсодержащих катализаторов иногда используются четвертичные аммониевые соли. Однако в некоторых случаях при их применении реакции характеризуются невысокой атропозантиселективностью [114].

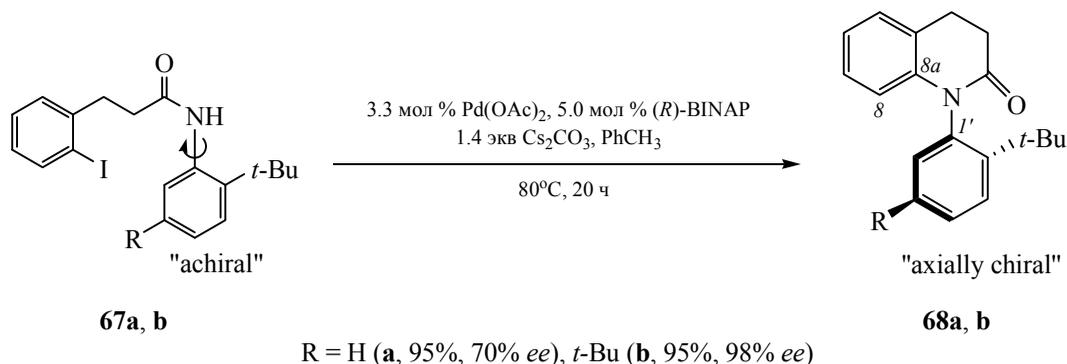
Катализируемые ди(трифторметилсульфонил)амидом каскадные реакции инимидов **63** с основаниями Шиффа **64** проходят как [2+2]-циклоприсоединение через стадию образования азетиновых интермедиатов **65** (схема 20). Если заместитель R при ацетиленовом фрагменте сульфата **63** достаточно объемный [например, $(i\text{-Pr})_3\text{Si}$], арильный фрагмент Ar при раскрытии азетинового кольца интермедиата **65** испытывает стерическое затруднение, препятствующее повороту «против часовой стрелки». Поэтому этот фрагмент выдвигается вовнутрь («по часовой стрелке»), что обеспечивает его *транс*-конфигурацию при двойной связи в образующемся основании Шиффа **66**. Арильная и триизопропилсилильная группы соединения **66** при этой связи имеют взаимное *транс*-расположение.

Схема 20.



$\text{Ar} = \text{Ph, } n\text{-MeC}_6\text{H}_4, n\text{-MeOC}_6\text{H}_4, n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил, } 2\text{-фурил, } 2\text{-бензофурил}; R = \text{H, Ph, } (i\text{-Pr})_3\text{Si}; X = n\text{-CF}_3, m\text{-CF}_3, o\text{-OH, } o\text{-I}.$

Схема 21.



Для продуктов реакции, у которых заместитель R = TIPS, из-за влияния ароматической группы, находящейся при имидном атоме азота, «запертое» положение виниларильного фрагмента является преобладающим. Изменение *E*-геометрической конфигурации заместителей при азометиновой двойной связи C=N на *Z*-конфигурацию при определенных условиях способствует образованию «незапертого» состояния. При этом препятствующее повороту вокруг углерод-углеродной связи стерическое взаимодействие исчезает, что благоприятствует рацемизации, то есть переходу *син*-расположенного с сульфонильным звеном виниларильного звена в сторону карбамидного углерода султамного фрагмента молекулы **66**. Стерический эффект, характерный для TIPS-группы, в случае заместителей R = H или Ph у промежуточного азетина **65** отсутствует. Вероятно, выдвигению арильного фрагмента наружу из кольца («против часовой стрелки») при раскрытии четырехчленного кольца соединения **65** группы R = H, Ph не препятствуют. И, как следствие, заместители R и Ar (для обоих R рассмотрено по одному примеру с Ar = 4-MeC₆H₄, X = 4-CF₃) при двойной связи продукта реакции **66** имеют взаимную *цис*-ориентацию, атропоизомерия в этом случае не детектируется даже при -90°C ($\Delta G_c^\ddagger \approx 0$ ккал/моль). Для других TIPS-замещенных соеди-

нения **66** температура коалесценции T_c синглетных сигналов 2-х метильных групп бензсултамного кольца в один расширенный синглет находится в пределах 62–130°C ($\Delta G_c^\ddagger = 17.2$ – 19.3 ккал/моль). Максимальные значения эти количественные показатели ($T_c = 130^\circ\text{C}$, $\Delta G_c^\ddagger = 19.3$ ккал/моль) принимают в случае Ar = 4-MeC₆H₄, X = *o*-I, минимальное значение имеет амидин **66** с заместителями Ar = 4-NO₂C₆H₄, X = 4-CF₃ [115].

Реакцией каталитического энантиоселективного внутримолекулярного аминирования по Бухвальду–Хартвигу (Buchwald–Hartwig) из соответствующих амидов **67a, b** получены производные хиолин-2-она **68a, b** (схема 21) [116].

В то же время в аналогичной реакции амида **69a** образуется рацемический бензхиолон **70** (схема 22). Имеющее более массивный заместитель соединение **70** рацемизации подвергается намного быстрее, чем соединения **68a, b**. Рентгеноструктурные исследования этих гетероциклов показали, что при появлении дополнительного конденсированного ароматического кольца теряется копланарность двугранного угла. В соединении **68a** угол C^{1'}–N¹–C^{3b}–C⁸ составляет около 7°, тогда как в бензхиолоне **70** значение угла C^{1'}–N¹–C^{10a}–C^{10b} достигает минус 38° [116].

Схема 22.

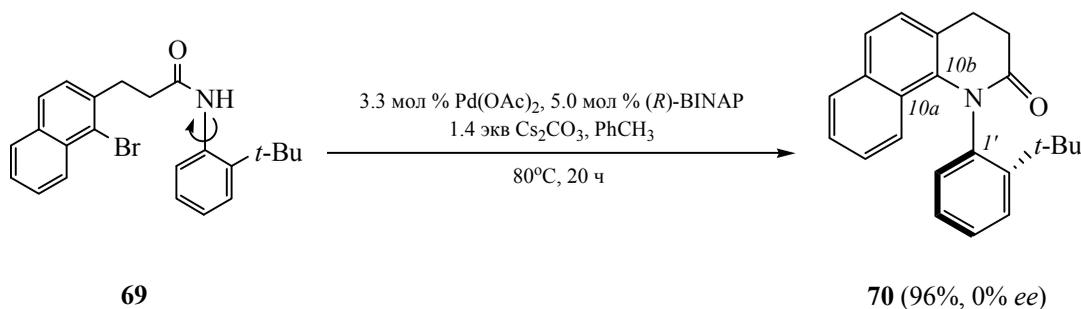
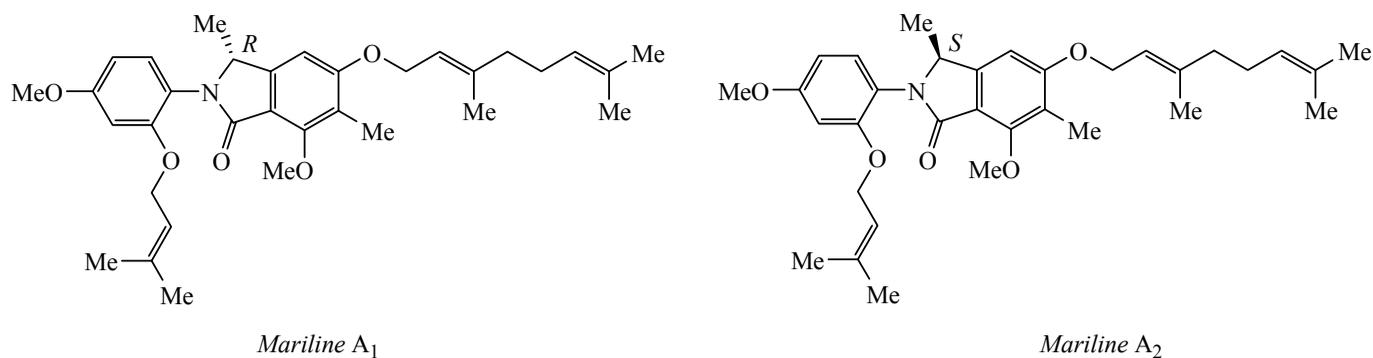


Схема 23.



Наиболее часто в химической литературе встречаются методы синтеза азотсодержащих соединений, обладающих пространственной изомерией из-за присутствия при атоме азота или в другой части молекулы фрагмента с хиральным центром, и установление их структуры [117]. Такие аксиально-хиральные молекулы можно разделить на несколько типов по месту расположения заместителей с центром хиральности.

2. МОЛЕКУЛЫ, В КОТОРЫХ ЦЕНТР ХИРАЛЬНОСТИ НЕПОСРЕДСТВЕННО ПРИМЫКАЕТ К АТОМУ АЗОТА

Классический тип пространственных изомеров молекул с осевой и центральной хиральностью – *орто*-замещенные аминоксаноароматические соединения, у которых атом азота является одним из заместителей при хиральном центре [118]. Примеры можно встретить также в молекулах природных

соединений. Так, из морских грибов *Stachylidium sp.* получена смесь 2-х соединений (схема 23), которые могли бы удовлетворять этим критериям, названные [119] *mariline A₁* и *A₂*. Тем не менее аксиально-хиральные изомеры обоих энантиомеров не выделены, поскольку из-за низкого энергетического барьера вращения вокруг связи «атом азота – ароматический атом углерода» происходит при обычных условиях. Квантово-химическими расчетами показано, что (*M*)-атропоизомер более предпочтителен, чем (*P*)-изомер ($\Delta E \approx 2.8$ ккал/моль). Оба энантиомера ингибируют эластазу лейкоцитов человека [human leukocyte elastase (HLE)].

Каталитический многостадийный энантиоселективный синтез их гомолога – *mariline A* – осуществлен реакцией соединения **71** с 2-*mpe*m-бутокси-4-метоксианилином (схема 24). На стадии образования асимметрического центра присутствует хиральная фосфорная кислота (*S*)-TRIP. После-

Схема 24.

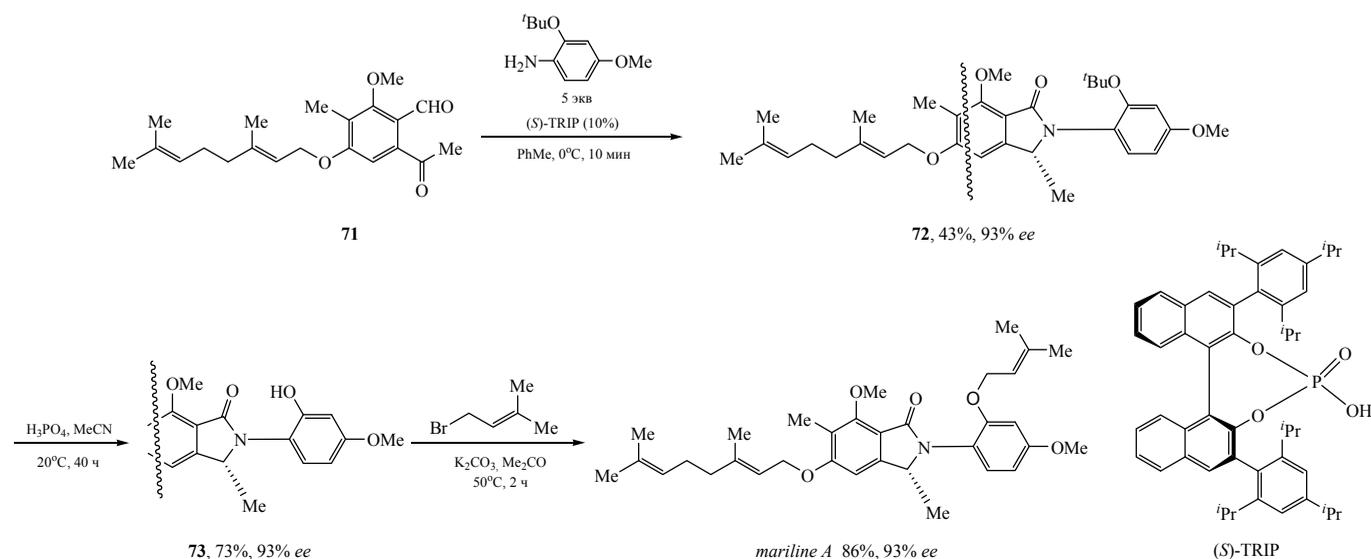
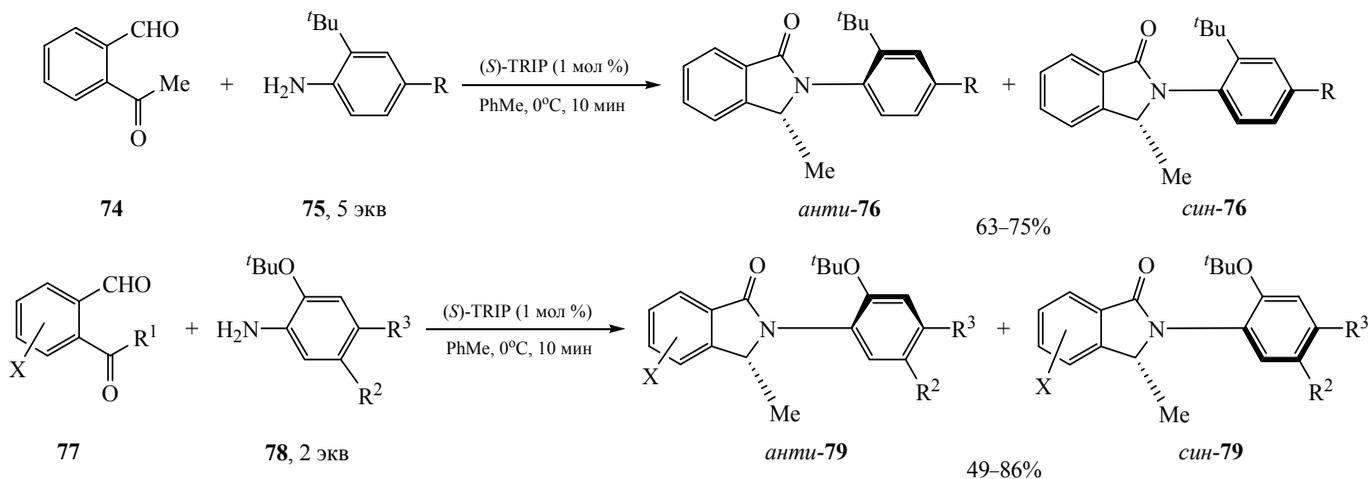


Схема 25.



R = H, Br, Cl; R¹ = Me, Et, Bn; R² = H, F, OMe; R³ = H, Br, Cl, F, OMe; X = H, Br, Cl, F, OMe.

дующие этапы достраивания молекулы сводятся к удалению *трет*-бутильного фрагмента эфира **72** в кислой среде и введению вместо него пренильной группы реакцией алкенилирования по фенольному гидроксилу соединения **73** в присутствии карбоната калия с получением целевого продукта реакции. На обоих последних стадиях энантиообогащенность полученных соединений сохраняется на уровне 93% *ee* [120].

В катализируемой кислотой (*S*)-TRIP конденсации 2-формилацетофенона **74** с 2-*трет*-бутил-4-*R*-анилинами **75** образуются преимущественно *анти*-изомеры **76** (схема 25). Некоторые из этих атропоизомеров могут быть выделены как индивидуальные, но со временем они подвергаются рацемизации. В случае бромзамещенного аналога (R = Br) *син*-изомер не обнаружен. В случае гетеро-

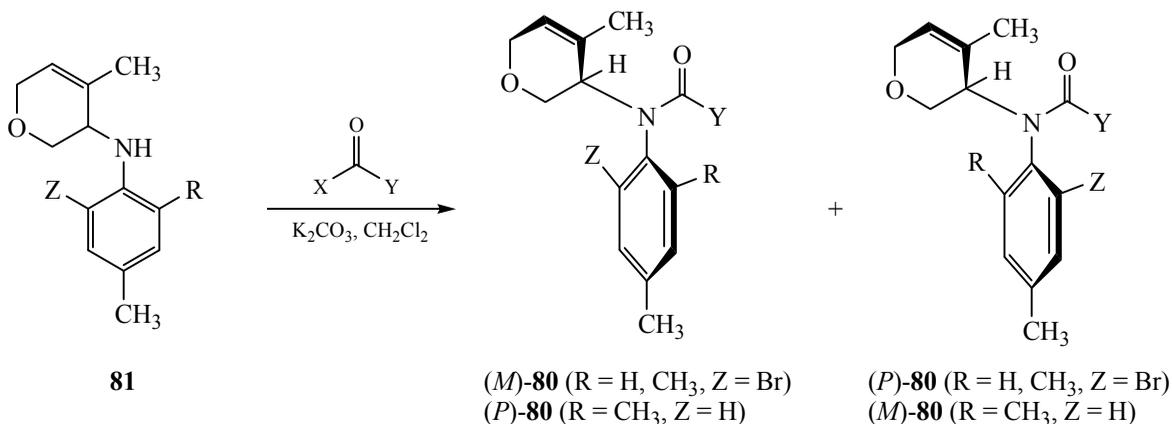
циклов **79** получаемых аналогичным образом реакцией формиларилкетонс с 2-*трет*-бутоксид-4-*R*³- или -5-*R*²-анилинами **78**, энергия ротационного барьера низкая, и поэтому *син*- или *анти*-атропоизомеры лактамов **79** в обычных условиях не наблюдаются [120].

Амиды **80** могут быть получены взаимодействием пираниламина **81** с ангидридами карбоновых кислот (схема 26) [121, 122].

Восстановлением продукта озонирования, синтезированного аналогичным образом *N*-пентенил-*N*-ацил-2-иоданилинов **82**, диметилсульфидом (схема 27) получена смесь альдегидов **83** с аксиальной и центральной хиральностью [123].

Синтезируемые кипячением тетрагидронафтиламина, замещенных бензальдегидов и меркапто-

Схема 26.



R = H, CH₃; Z = H, Br, X = Cl, Br; Y = CH₃, CH₂Cl.

Схема 27.

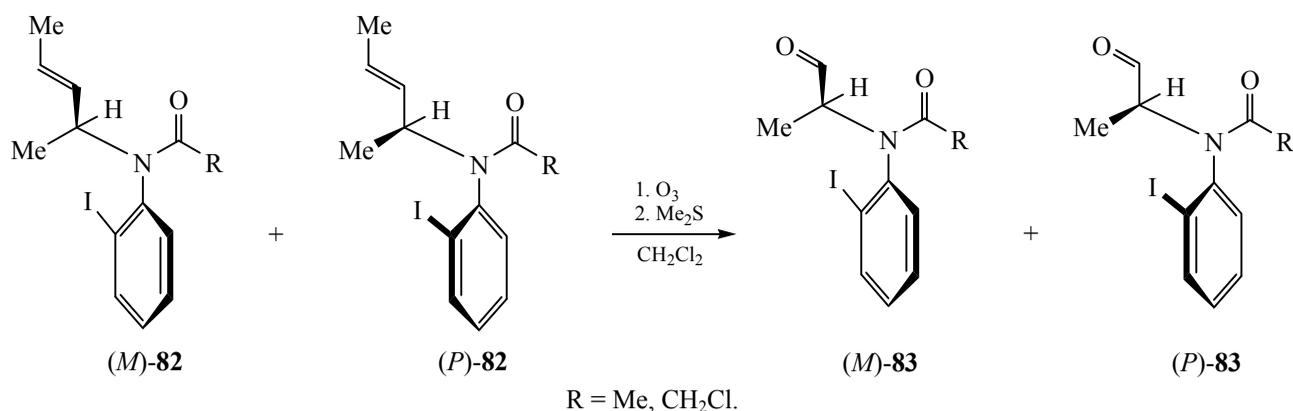
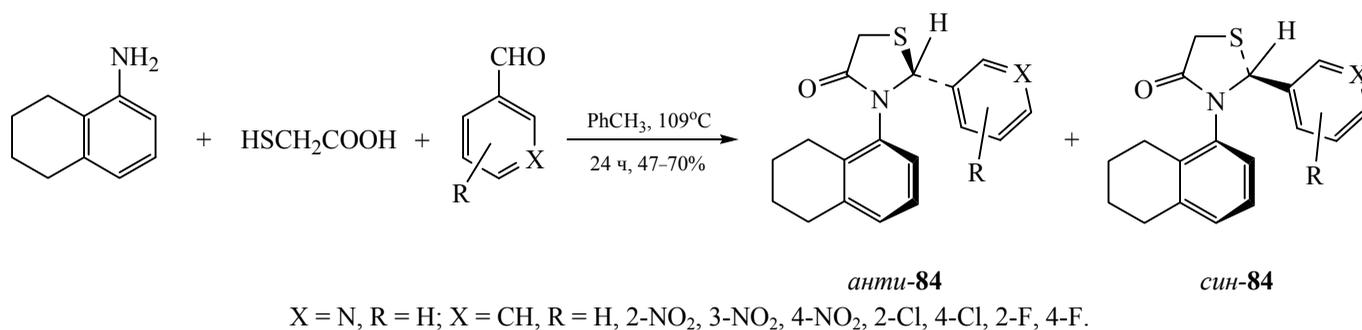


Схема 28.



уксусной кислоты в толуоле 1,3-тиазолидиноны **84** (схема 28) существуют в виде 2 атропоизомеров, спектральные характеристики которых из-за затруднения вращения вокруг связи N–Ag удваиваются. При нагревании смеси изомеров происходит усреднение и расширение сигналов. Температурная зависимость изучена на примере 1,3-тиазолидинона **84** с заместителями X = CH, R = 4-NO₂, удвоенные дублет-дублетные сигналы протонов метиленового звена C²H₂ которого начинают исчезать при температуре ~ 325 K [124].

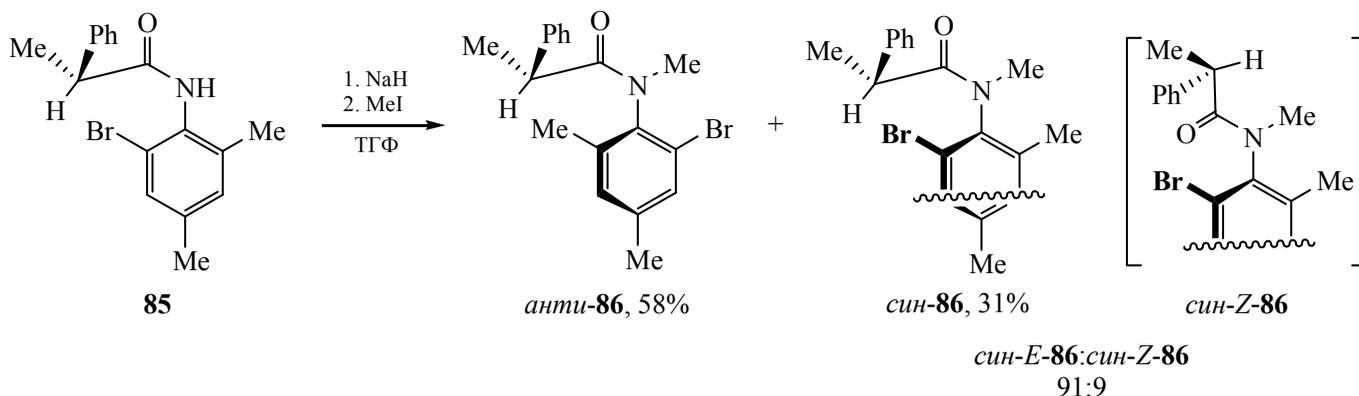
3. АКСИАЛЬНО-ХИРАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ С ЦЕНТРОМ ХИРАЛЬНОСТИ ЧЕРЕЗ ДВЕ СВЯЗИ ОТ АТОМА АЗОТА

Первый подход к синтезу аксиально-хиральных молекул с центром хиральности через 2 связи от атома азота заключается в ацилировании *орто*-моно- и *орто-орто*-дизамещенных *N*-алкилпроизводных анилина галогенангидридами α -замещенных карбоновых кислот. Эта реакция приводит к появлению смеси молекул с осевой и центральной хиральностью. При этом центр хиральности удален от атома азота на 1 углеродный атом. Тот же результат можно получить при использовании

другого подхода через алкилирование по α -углеродному атому *орто*-моно- и *орто-орто*-дизамещенных ариламинов, например, α -фенилзамещенных карбоновых кислот. При этом сигналы протонов ¹H и атомов ¹³C в спектрах ЯМР смеси *син*- и *анти*-изомеров удваиваются. В некоторых случаях изомеры могут быть получены в чистом виде. Взаимодействием амида **85** с гидридом натрия с последующим добавлением иодистого метила получены *анти*- и *син*-изомеры анилидов **86** (схема 29). Первый изомер менее полярен и его диастереомеры выделены в виде кристаллов. Дальнейшая хиральная ВЭЖХ позволяет разделить энантиомеры диастереомеров этого изомера и получить кристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурных исследований, на основании которых *анти*-изомеру **86** присвоена *R,P*-конфигурация. Отмечено преобладание *E*-ротамеров (их соотношение 98:2 в случае *анти-R,P-86* и 91:9 в случае *син*-аналога) [125].

Третий подход к синтезу атропоизомерных ариламинов α -фенилзамещенной пропионовой кислоты заключается в использовании реакции метилирования аксиально-хирального амида *M-83*, выделенного из его *M,P*-рацемической смеси на хира-

Схема 29.



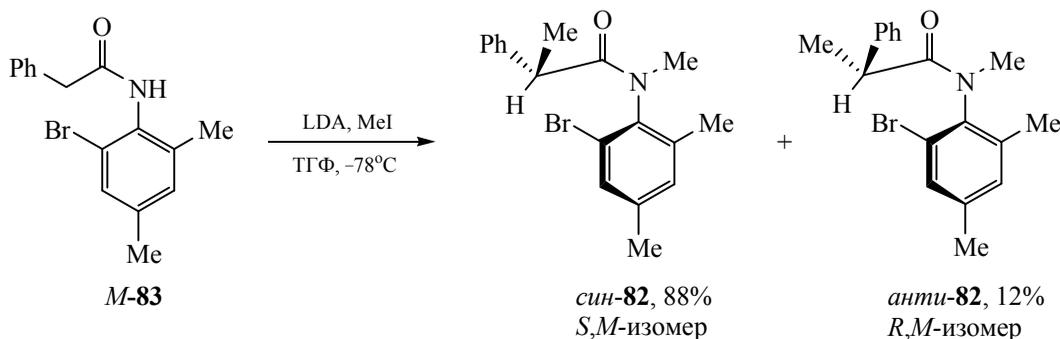
льной ВЭЖХ колонке. Таким способом (схема 30) синтезированы *N*-метилированные аналоги *S,M*-**82** и *R,M*-**82** в соотношении 88:12. Реакцию через 10 мин гасили, за это время метилированию подвергалось около 60% амида **83**, а не вступивший в реакцию амид (40%) возвращали обратно. Вероятно, процесс проходит без енолизации, так как в условиях реакции не установлено образование *P*-изомера. Аналогичный эксперимент с использованием энантиомерного амида *P*-**83** приводит к изомерам *S,P*-**82** и *R,P*-**82** в таком же соотношении [125].

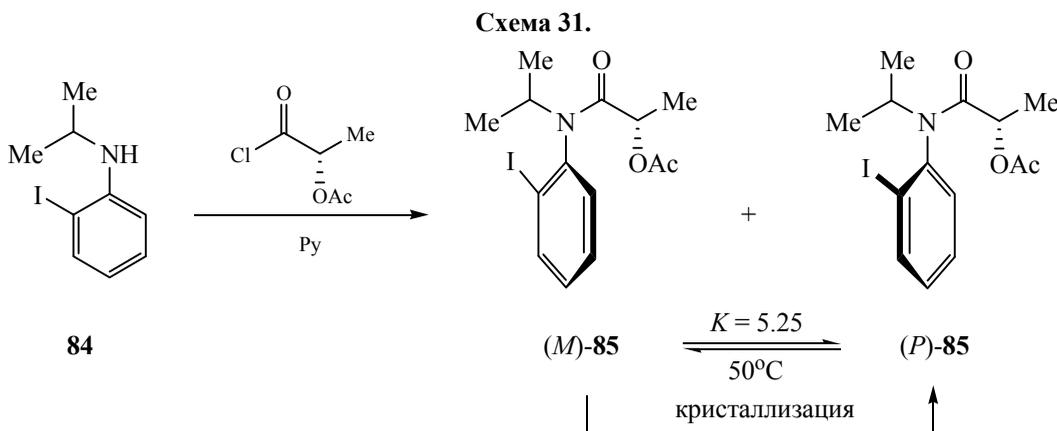
Два примера подходов к синтезу атропоизомерных молекул, реализация которых может обеспечить выход к не имеющим центра хиральности в α -положении заместителя при атоме азота аксиально-хиральным анилидам, упоминаются в публикациях [126, 127]. Классической реакцией *N*-изопропил-2-иоданилина **84** с хлорангидридом (*S*)-2-ацетоксипропионовой кислоты в пиридине получают смесь атропоизомерных соединений (*M*)-**85** и (*P*)-**85** (схема 31). Последний амид более устойчив, чем амид (*M*)-**85**, и поэтому при

нагревании до температуры 85°C преобладает в смеси почти в 5 раз. При охлаждении смеси этих изомеров выпадают кристаллы изомера (*P*)-**85** [126].

Ацетоксигруппа из α -положения амидного заместителя легко удаляется при комнатной температуре обработкой индивидуализированных аксиально-хиральных ариламидов избытком SmI_2 (4 экв) и LiCl (12 экв) в ТГФ. Продемонстрирована реализация последующего этапа удаления центра хиральности. Реакцией 2-*трет*-бутиланилина с оптически активным *O*-ацетатом молочной кислоты в присутствии EDC·HCl {3-этил-1-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида гидрохлорида} синтезируют амид **86**. Анилид **86** вводят в реакцию с гидридом натрия, полученную натриевую соль алкилируют $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (MEMCl). В реакции алкилирования образуются изомерные (*S_a,S*)-**87** и минорные (*R_a,S*)-**87** соединения (схема 32). Восстановление диодидом самария обоих индивидуализированных изомеров приводит к соответствующим *S_a*- и *R_a*-изомерам *N*-(2-*трет*-бутилфенил)-*N*-метоксиэтилметиламида пропионовой кислоты с выходами 65 и 73% соответственно [127].

Схема 30.

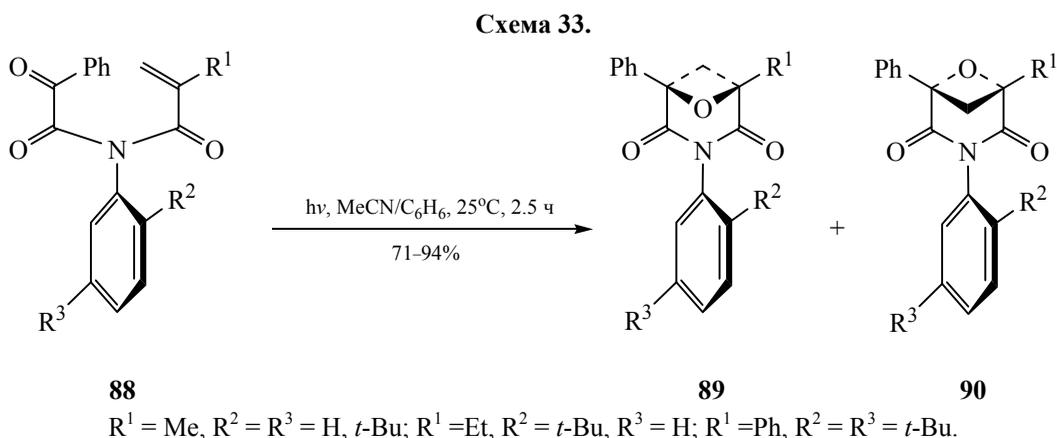
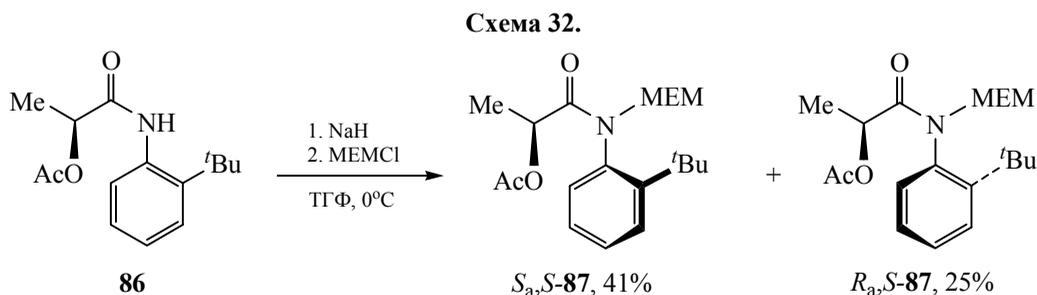


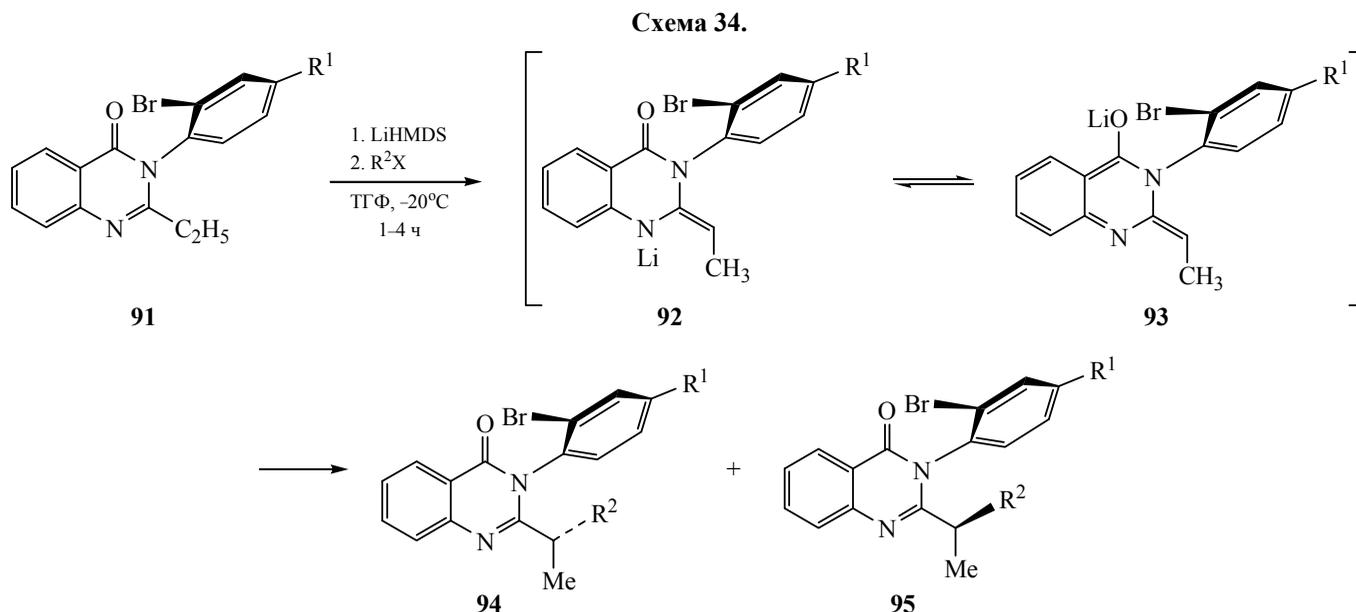


Способы получения молекул с удаленными от атома азота на несколько связей центрами хиральности, благодаря которым при наличии в *орто*- или *мета*-положении ароматического кольца объемных заместителей наступает атропоизомерия, достаточно разнообразны [12], известны подходы к получению через индуцируемые фотонами реакции [128]. Фотохимическая циклизация акриланлидов **88** приводит к смеси аксиально-хиральных гетероциклов **89** и **90** с хорошими выходами (схема 33) [129].

Способность производных 2-этил-3-(2-бром)фенилхинолина **91** к металлизации по метиленовому фрагменту открывает возможности синтеза изомеров с центром хиральности при алкильном

заместителе [130]. Предполагается, что литиевое производное неустойчиво и металл мигрирует к атому азота или кислорода. При этом при этилиденовом фрагменте возникает экзоциклическая двойная связь, которая, как известно [131], достаточно активно участвует в реакциях с электрофилами. Фаворитом енамизации является *E*-изомер **92** или **93** (схема 34), поскольку из-за стерических факторов при сближении метильной группы и арильного фрагмента *Z*-изомер менее предпочтителен. Добавлением электрофилов (AllylBr, BnBr, MetAllylBr, 4-MeOC₆H₄CH₂Cl, EtI, Me₂CHI, 81–99%) получают атропоизомеры **94** и **95** по связи N–Ag, спектральные характеристики которых различаются. Преобладание *анти*-изомера **94** при испо-





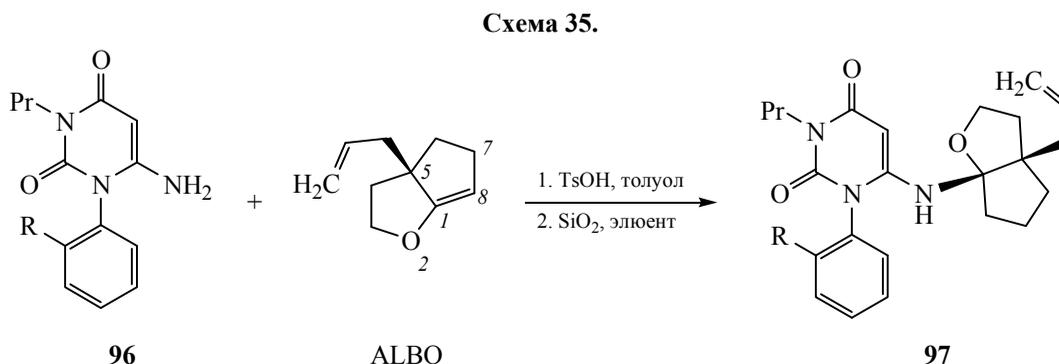
льзовании рацемического хиназолина **91** с LiHMDS или NaHMDS достигает от 3.8 до 25.6 раза. Содержание *син*-изомера **95** в смеси продуктов реакции колеблется в пределах 4–21% в зависимости от природы используемого эфирного растворителя, металлирующего агента, алкилгалогенида и температуры проведения реакции [130].

При взаимодействии 6-аминоурацилов **96** с коммерчески доступным (R)-5-аллил-2-оксабицикло[3.3.0]окт-8-еном (albo) в присутствии моногидрата *p*-TsOH получают аксиально-хиральные изомеры **97** (схема 35). Полярность этих изомеров различается, благодаря чему их удается разделить хроматографированием на колонке с силикагелем. В случае заместителей R = Cl, NO₂ при ароматическом кольце наблюдается незначительное преобладание ($\approx 10\%$) более полярного изомера.

Присоединенную к амину бициклическую группу, благодаря большему сродству к спиртовому гидроксилу, можно легко удалять нагреванием (50°C) в метаноле в присутствии моногидрата *p*-TsOH. Ценность этого различия в реакционной способности в том, что без использования особых условий из индивидуализированных атропоизомеров можно достаточно легко обратно получить аксиально-хиральные исходные амины **96** с хорошими выходами, энантиобогащенность которых в случае R = Et, Br, I, CF₃ и Cl достигает 92–98% [132].

4. МОЛЕКУЛЫ С НЕСКОЛЬКИМИ ЦЕНТРАМИ ХИРАЛЬНОСТИ, НАХОДЯЩИМИСЯ ЧЕРЕЗ ТРИ СВЯЗИ И БОЛЕЕ ОТ АТОМА АЗОТА

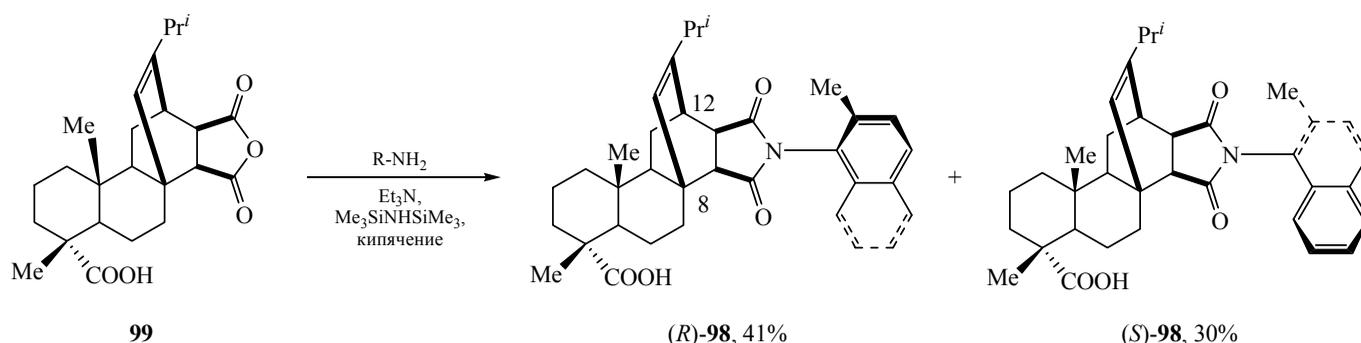
Исследование биологической активности пространственно-изомерных соединений позволяет



Менее полярный изомер 20–45%,
более полярный изомер 19–50%.

R = Me, Et, Cl, Br, I, OMe, NO₂, CF₃.

Схема 36.



устанавливать механизмы взаимодействия органических молекул с той или иной клеточной мишенью при введении их в живой организм. Большое количество центров хиральности в сочетании с аксиально-хиральной пространственной изомерией встречается в молекулах ариламинов, которые представлены в продуктах взаимодействия малеопимаровой кислоты с аминорацем [133] или ариламидами [134]. Соединения (*R*)-98 и (*S*)-98 получены нагреванием 2-метилнафтиламина с ангидридом 99 в присутствии триэтиламина и эквивалентного количества гексаметилдисилазана в качестве катализатора, облегчающего замыкание цикла аминокислоты (схема 36). Цитотоксические исследования полученных соединений выявили активность в отношении различных линий рака, которую связывают тем, что соединения вызывают апоптоз клетки путём остановки клеточного цикла G1 [134]. При этом эффективность (*R*)-изомера как самой кислоты, так и получаемого из него метилового эфира оказалась выше по сравнению с (*S*)-изомером. Хотя эти показатели и несколько ниже показателей 5-фторурацила.

Некоторые арилимиды малеопимаровой кислоты при определенных условиях меняют пространственно-изомерную принадлежность. Обнаружилось, что (*aS*)-атропоизомер метилового эфира диимида хинолинмалеопимаровой кислоты 100 при действии кислот превращается в (*aR*)-изомер 100. Изомеризация при протонировании была исследована спектральными методами. Трифторуксусная кислота способствует практически полной трансформации в (*aR*)-изомер (схема 37), тогда как при использовании других карбоновых кислот наблюдается неполная изомеризация. Также было установлено, что *N*-(нафтил-1)- или *N*-(изохинолинил)-замещенные аналоги к действию кислот индифферентны [135]. Индуцированное термическим воздействием изменение оптических свойств из-за образования нового аксиально-хирального энантиомера встречается также при нагревании и последующей кристаллизации некоторых азотсодержащих атропоизомерных соединений в различных растворителях. Исследование кинетики таких процессов выявило зависимость времени полупревращения от природы растворителя [136].

Схема 37.

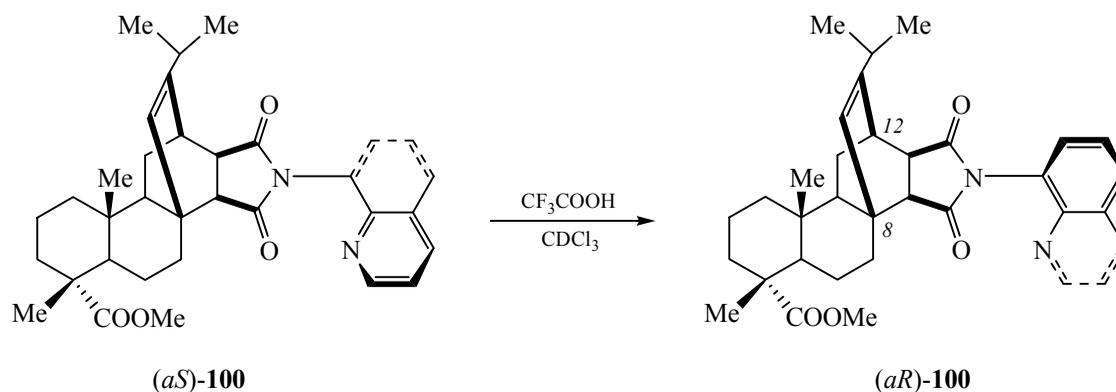
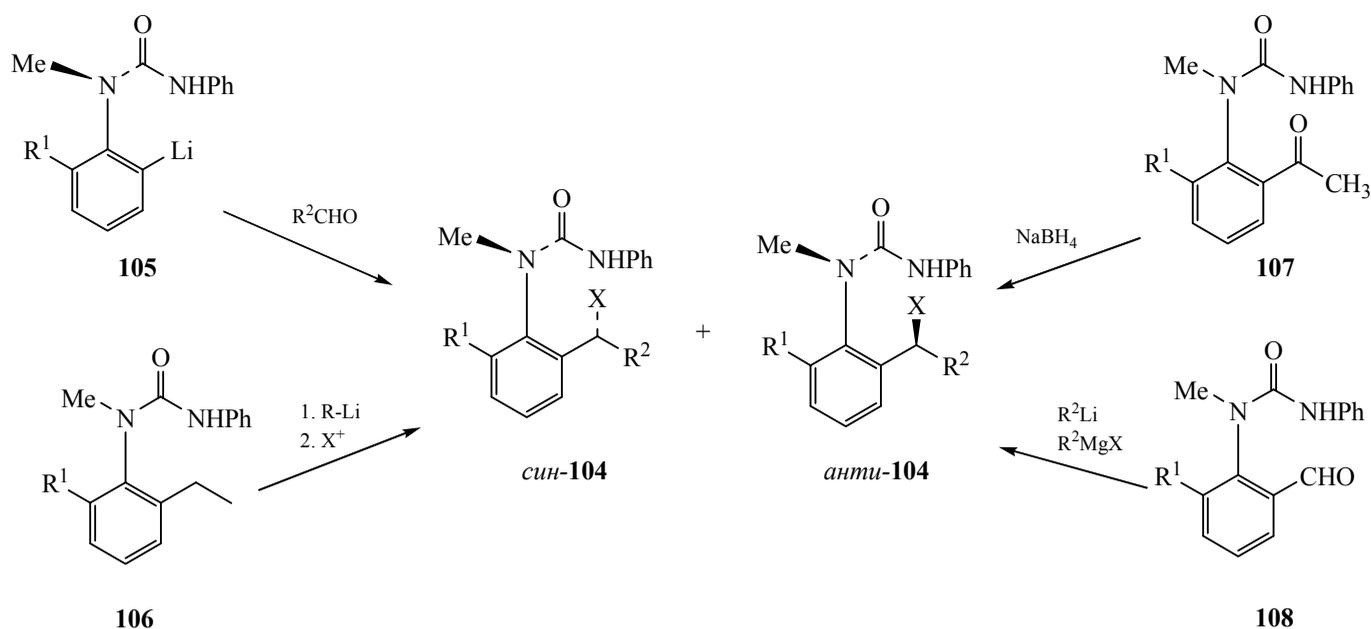


Схема 40.



Из смеси продуктов жизнедеятельности бактерий выделены биосинтетические бис-индолосесквитерпены (BIST). Соединения представляют собой устойчивые димеризованные за счёт образования $N-N$ (**102**) или $N-C$ -связи (**103**) семейства ксиамицина (схема 39). Различия в спектральных характеристиках атропоизомерных пар по связи азот-азот или азот-углерод обусловлены наличием хиральных центров, которые существенно удалены от оси хиральности. Соединения можно индивидуализировать с помощью ВЭЖХ в достаточных для изучения их физико-химических свойств (в данном случае от 1 до 23 мг) количествах. На основании спектров кругового дихроизма (CD) в совокупности с расчётными данными димерам **103a/103b** приписана (*P*)- и (*M*)-аксиальная хиральность [140].

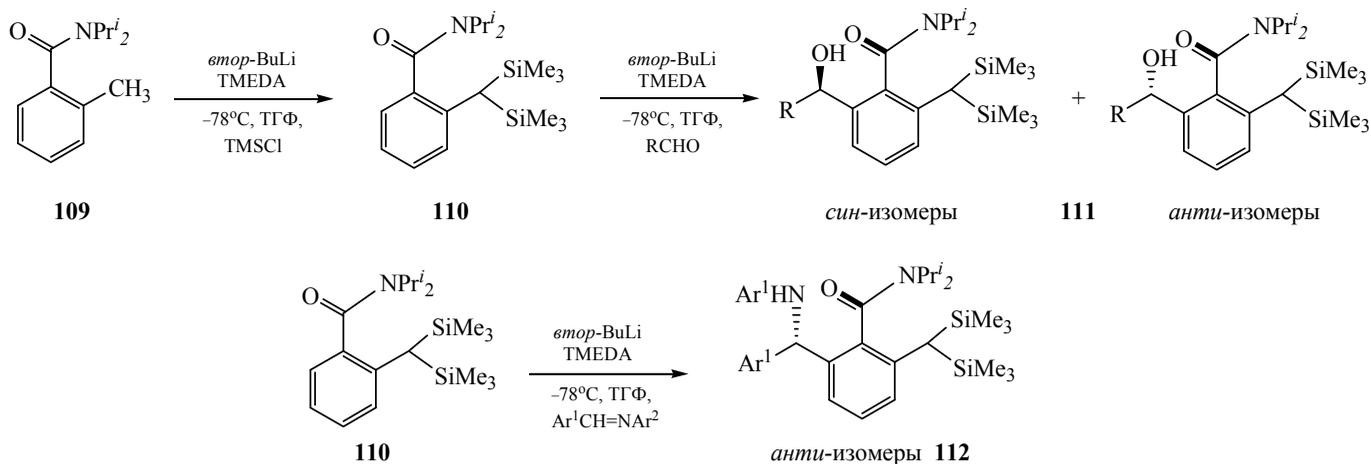
5. АКСИАЛЬНО-ХИРАЛЬНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ЦЕНТРОМ ХИРАЛЬНОСТИ ПРИ *орто*-ЗАМЕСТИТЕЛЕ

Для получения молекул аксиально-хиральных ароматических соединений предложены несколько подходов, в которых соотношение образующихся *син*-/*анти*-изомеров зависит от условий проведения реакции и используемых реагентов [141]. Атропоизомеры **104** синтезируют взаимодействием литированных по *орто*-положению ароматического кольца фенилзамещенных мочевины **105** с альдегидами (схема 40). В этой классической реакции

образуются производные анилина с гидроксигруппой (R^2 метильной группой (где $X = OH$) при *орто*-углеродном атоме. Литированием соединений **106** и последующим добавлением к продукту металлирования различных нуклеофилов ($X^+ = Me_3Si, Bu_3Sn, Me_2PhSi$ и др.) получают смесь изомерных соединений **104**. Восстановление производных ацетофенона **107** боргидридом натрия или $LiBH_4$ приводит к атропоизомерным спиртам **104**. При обработке формилированных производных **108** литий- или магнийорганическими соединениями образуются аналогичные центр- и аксиально-хиральные изомерные спирты **104** [142].

Для получения амидов бензойной кислоты, *син*- и *анти*-атропоизомерия в которых обусловлена плотной стерической загруженностью из-за присутствия при обоих *орто*-положениях объемных заместителей, использовали реакцию двойного металлирования амида *орто*-толуиловой кислоты. После первого литирования действием *втор*-бутиллития на амид **109** продукт этого этапа металлирования обрабатывали триметилхлорсиланом. Полученное (дитриметилсилил)метильное производное **110** литировали вторично, после чего в реакционную смесь добавляли ароматические альдегиды и получали сепарабельные атропоизомеры **111** (схема 41). Стереоселективность реакции с альдегидами невысока, хотя аксиально-хиральный изомер, имеющий *син*-конфигурацию, во всех случаях является преобладающим. Соот-

Схема 41.



ношение *син*-/*анти*-изомеров **111**, равное 99:1, наблюдается только тогда, когда заместитель R является арильным фрагментом 2-хлор- и 2,4-дихлорбензальдегида. В случае других арильальдегидов и изомаляного альдегида это соотношение сопоставимо. Реакция продукта металлизации амида **110** с различными основаниями Шиффа, полученными из производных анилина и ароматических альдегидов, атропоселективна и, независимо от природы заместителей при ароматических фрагментах основания, завершается образованием только *анти*-изомера **112** [143].

Существуют более ранние примеры [144], в которых в молекулах аксиальная хиральность

возникает вследствие затруднения вращения вокруг одинарной связи между ароматическим атомом углерода и связанным с ним sp^2 -гибридизованным углеродным атомом амидной группы. При этом заместителем при *орто*-углеродном атоме ароматического кольца является арил- или алкилсульфоксидная группа, в которой атом серы служит центром хиральности. Некоторые соединения этой структуры также получают металлизацией соответствующего ариламида в *орто*-положении ароматического кольца с последующим добавлением сульфината или окислением 2-сульфанлариламидов. При взаимодействии литированного ариламида **113** с (1*R*,2*S*,5*R*,*S*₃)-(-)-ментил-*пара*-толуолсульфинатом в ТГФ образуется

Схема 42.

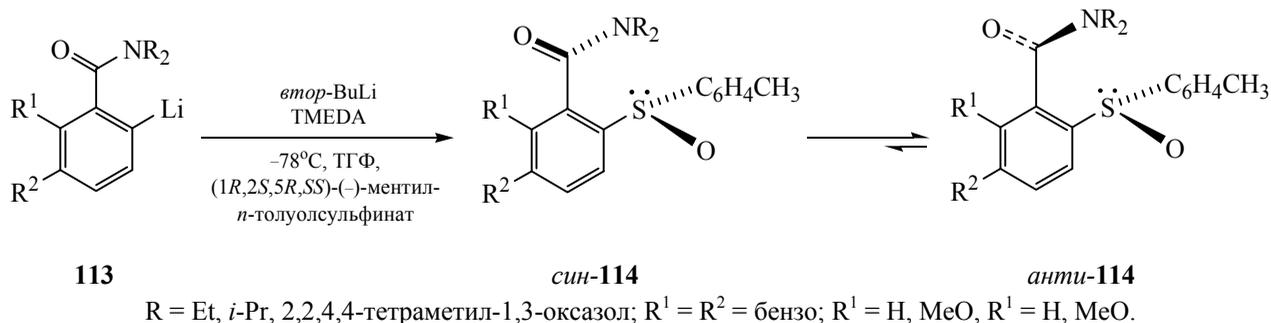


Схема 43.

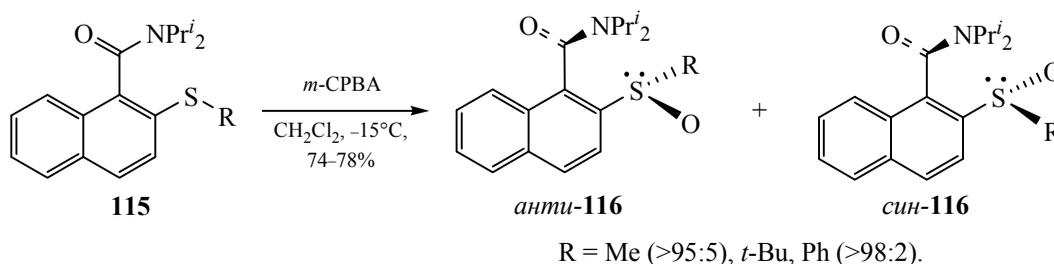


Схема 44.

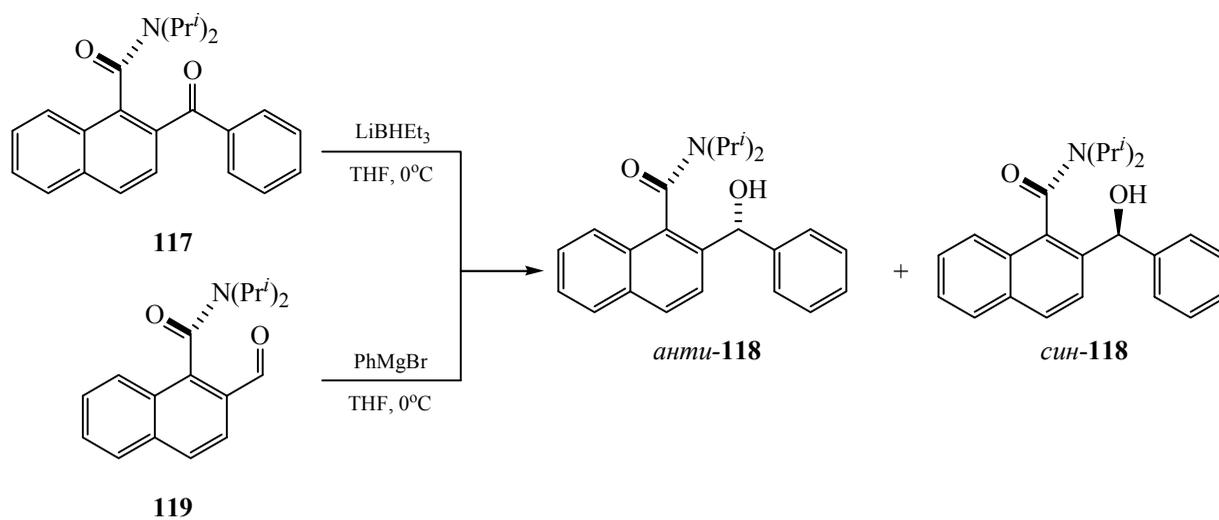


Схема 45.

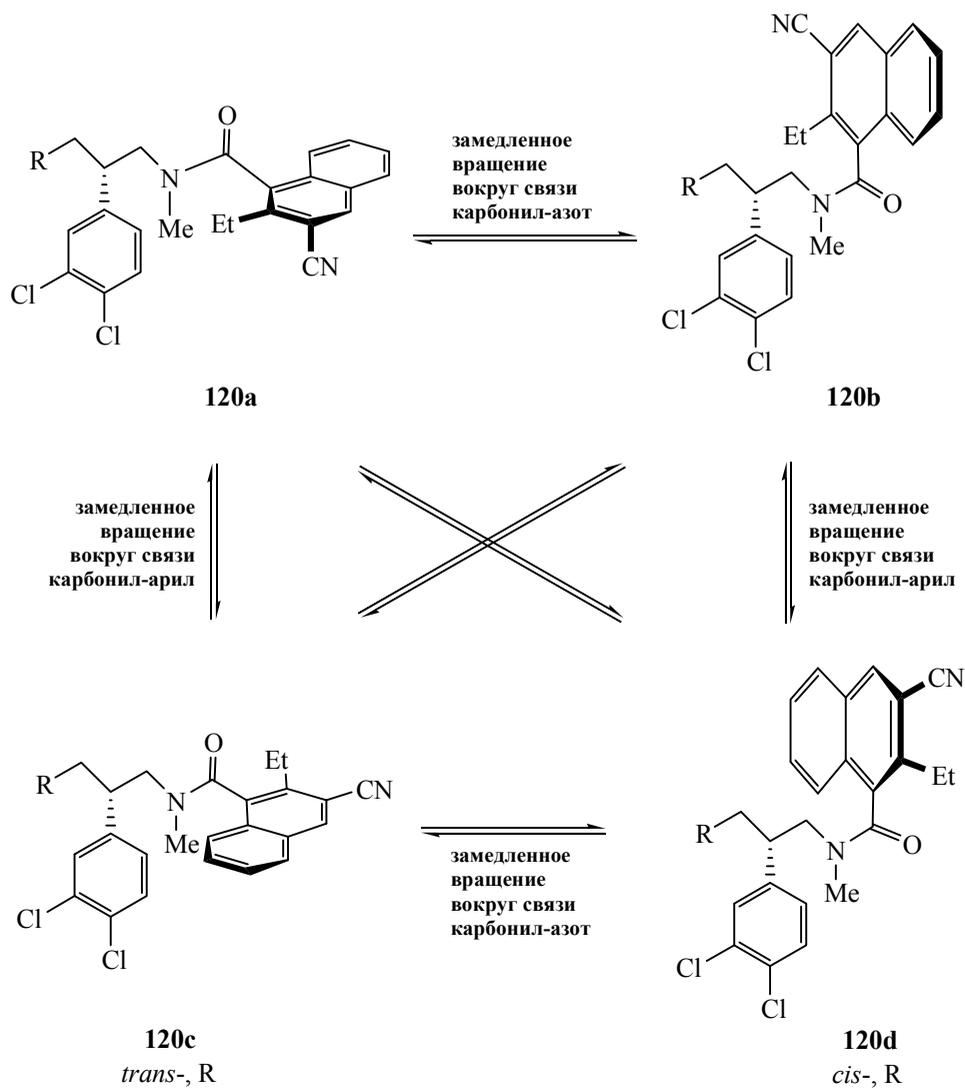
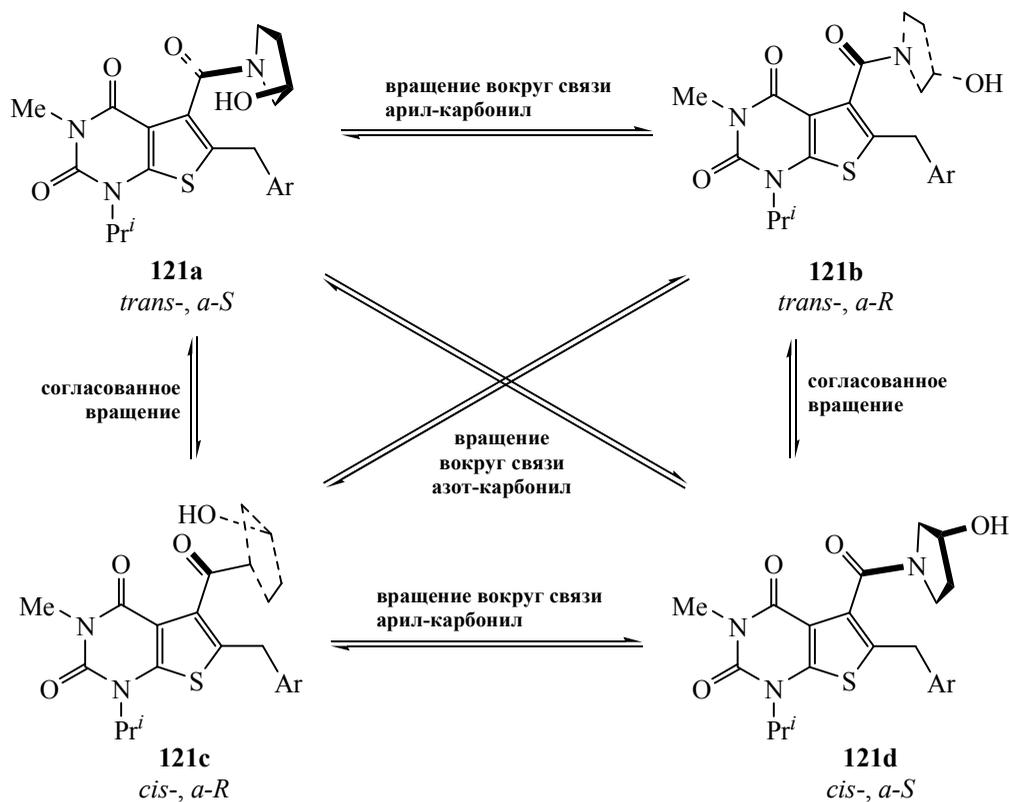


Схема 46.



Ar = хиолин-1-ил или 6-фторхиолин-1-ил.

единственный энантиомер амида **114**, хиральным центром которого является атом серы (схема 42). При этом *анти*-аксиально-хиральный изомер значительно преобладает [144].

Окисление сульфидов **115** *мета*-хлорнадбензойной кислотой приводит к диастереомерным аналогам **116** упомянутых выше энантиомеров сульфоксидов (схема 43). В системе достаточно быстро устанавливается равновесие между атропоизомерами, в котором преобладает *анти*-изомер **116** [144].

У *орто*-замещенных амидов нафтилкарбоновых кислот затруднение вращения вызвано наличием в системе резонансных процессов и стерических факторов как вокруг связи азот-карбонильный атом углерода, так и вокруг связи карбонильный углерод-углерод нафталинового ядра. Также показана зависимость атропоселективности при получении их изомеров от применяемых реагентов. Так, при восстановлении дипропиламида 2-бензоилнафтилкарбоновой кислоты **117** действием LiNEt_3 до 2-(фенил)(гидрокси)метилнафтиламида **118** (схема 44) *анти*-атропоселективность составляет 99.3:0.7. При взаимодействии 2-формилпро-

изводного **119** с фенилмагнийбромидом процесс проходит с высокой *син*-селективностью (97:3) и образованием соединений **118** [145].

Некоторые амиды нафтилкарбоновой кислоты, которые также существуют в виде атропоизомеров, достаточно быстро переходят друг в друга. Тем не менее, хотя время полупревращения составляет всего несколько часов, их удастся выделить с помощью ВЭЖХ. У изомерных форм соединения **120**, которые индивидуализировали методом ВЭЖХ, $t_{1/2}$ составляет около 4 ч. Исследование биологической активности этих соединений в отношении некоторых рецепторов центральной нервной системы позволило расположить их в ряд **120d** > **120a** > **120b** > **120c** (схема 45) [146].

Незначительное время взаимного полупревращения характеризует атропоизомеры **121a-d**, которые также выделены с помощью ВЭЖХ, удалось определить показатели биологической активности каждого изомера. На основании этих исследований изомеры расположили по убыванию активности в ряд **121d** > **121b** > **121c** > **121a** (схема 46) [147].

Таким образом, синтез и изучение свойств пространственных изомеров молекул является одним из важнейших направлений исследований в органической химии. Конфигурационные особенности получаемых соединений зависят от совокупности структурных, кинетических, термодинамических факторов, условий проведения реакции, природы растворителя. В этой области достигнуты определённые успехи по разработке приемов получения некоторых новых соединений, исследованы показатели биологической активности, в том числе изомеров, имеющих незначительное время полупревращения.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзорная статья написана в рамках выполнения проекта госзадания по теме № АААА-А19-119011790021-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Míguez-Lago S., Cid M.M. *Synthesis*. **2017**, *49*, 4111. doi 10.1055/s-0036-1590966
- Nalbandian C.J., Hecht D.E., Gustafson J.L. *Synlett*. **2016**, *27*, 977. doi 10.1055/s-0035-1561314
- Porter J., Payne A., Whitcombe I., de Candole B., Ford D., Garlish R., Hold A., Hutchinson B., Trevitt G., Turner J., Edwards C., Watkins C., Davis J., Stubberfield C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1767. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.071
- Xing Q., Gan L.-S., Mou X.-F., Wang W., Wang C.-Y., Weia M.-Y., Shao C.-L. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 22653. doi 10.1039/c6ra00374e
- Zask A., Murphy J., Ellestad G.A. *Chirality*. **2013**, *25*, 265. doi 10.1002/chir.22145
- Wei J., Rega M.F., Kitada S., Yuan H., Zhai D., Risbood P., Seltzman H.H., Twine C.E., Reed J.C., Pellicchia M. *Cancer Lett.* **2009**, *273*, 107. doi 10.1016/j.canlet.2008.07.031
- Smyth J.E., Butler N.M., Keller P.A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1562. doi 10.1039/c4np00121d
- Глушков Р.Г., Гойзман М.С., Аранцева Д.А., Демидова Н.Н., Кулаева Е.К., Загудайлова М.Б., Дмитриев Д.Е., Трифиленков А.С., Корлюков А.А., Архипов Д.Е., Супоницкий К.Ю., Шимановский Н.Л., Зайцев С.А., Дегтерев Е.В. *Хим.-фарм. ж.* **2014**, *48*, 31. [Glushkov R.G., Goizman M.S., Arantseva D.A., Demidova N.N., Kulaeva E.K., Zagudailova M.B., Dmitriev D.E., Trifilenkov A.S., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Suponitskii K.Yu., Shimanovskii N.L., Zaitsev S.A., Degterev E.V. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 186.] doi 10.1007/s11094-014-1075-x
- Ichikawa M., Yokomizo A., Itoh M., Haginoya N., Sugita K., Usui H., Terayama K., Kanda A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5207. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.007
- Campolo D., Gastaldi S., Roussel C., Bertrand M.P., Nechab M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8434. doi 10.1039/c3cs60182j
- Miaskiewicz S., Reed J.H., Donets P.A., Oliveira C.C., Cramer N. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 4103. doi 10.1002/ange.201801300
- Kumarasamy E., Ayitou A.J.-L., Vallavoju N., Raghunathan R., Iyer A., Clay A., Kandappa S.K., Sivaguru J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2713. doi 10.1021/acs.accounts.6b00357
- Bonne D., Rodriguez J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12385. doi 10.1039/c7cc06863h
- Ogasawara M., Watanabe S. *Synthesis*. **2009**, *2009*, 1761. doi 10.1055/s-0029-1216818
- Шишкина И.Н., Доценко И.А., Демьянович В.М., Бумагин Н.А., Зефирова Н.С. *ДАН.* **2012**, *445*, 639. [Shishkina I.N., Dotsenko I.A., Demyanovich V.M., Bumagin N.A., Zefirov N.S. *Doklady Chem.* **2012**, *445*, 166.] doi 10.1134/S0012500812080083
- Zilate B., Castrogiovanni A., Sparr C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2981. doi 10.1021/acscatal.7b04337
- Yangirov T.A., Fatykhov A.A., Sedova E.A., Khalilov L.M., Meshcheryakova E.S., Ivanov S.P., Salazkin S.N., Kraikin V.A. *Tetrahedron*. **2019**, *75*, 1282. doi 10.1016/j.tet.2019.01.043
- Neff R.K., Frantz D.E. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 7. doi 10.1016/j.tet.2014.08.030
- Kumarasamy E., Raghunathan R., Sibi M.P., Sivaguru J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00136
- Gal J. *Chirality*. **2011**, *23*, 647. doi 10.1002/chir.20955
- Voskressensky L.G., Golantsov N.E., Maharramov A.M. *Synthesis*. **2016**, *48*, 615. doi 10.1055/s-0035-1561503
- Renzi P. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4506. doi 10.1039/c7ob00908a
- Clayden J. *Chem. Commun.* **2004**, *2004*, 127. doi 10.1039/B307976G
- Rais E., Flörke U., Wilhelm R. *Synthesis*. **2017**, *49*, 2852. doi 10.1055/s-0036-1588849
- Stolić I., Molčanov K., Kovačević G., Kojić-Prodić B., Bajić M. *Struct. Chem.* **2012**, *23*, 425. doi 10.1007/s11224-011-9885-x
- Walton I.M., Cox J.M., Benson C.A., Patel D.G., Chen Y.-S., Benedict J.B. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 101. doi 10.1039/c5nj01718a

27. Ruiz N., Aaliti A., Forniés-Cámer J., Ruiz A., Claver C., Cardin C.J., Fabbri D., Gladiali S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 545–546, 79. doi 10.1016/S0022-328X(97)00151-4
28. Gladiali S., Fabbri D., Kollar L., Claver C., Ruiz N., Alvarez-Larena A., Piniella J.F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1998, 113. doi 10.1002/(SICI)1099-0682(199801)1998:1
29. Ruiz N., Rio I.D., Jimenez J.L., Claver C., Fornies-Camer J., Cardin C.C.J., Gladiali S. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **1999**, 143, 171. doi 10.1016/S1381-1169(98)00383-5
30. Wu G., Qi X., Mo X., Yu G., Wang Q., Zhu T., Gu Q., Liu M., Li J., Li D. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 148, 268. doi 10.1016/j.ejmech.2018.02.041
31. Saepua S., Kornsakulkarn J., Somyong W., Laksanacharoen P., Isaka M., Thongpanchang C. *Tetrahedron.* **2018**, 74, 859. doi 10.1016/j.tet.2018.01.004
32. Cao N., Chen Y., Ma X., Zeng K., Zhao M., Tu P., Li J., Jiang Y. *Phytochem.* **2018**, 151, 1. doi 10.1016/j.phytochem.2018.03.009
33. Breazzano S.P., Boger D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18495. doi 10.1021/ja208570q
34. Anyika M., Gholami H., Ashtekar K.D., Acho R., Borhan B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 550. doi 10.1021/ja408317b
35. Xu Z., Wang Q., Zhu J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 19127. doi 10.1021/ja4115192
36. Clayden J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 949. doi 10.1002/anie.199709491
37. Quinonero O., Bressy C., Bugaut X. *Angew. Chem.* **2014**, 126, 11039. doi 10.1002/ange.201406263
38. He J., Kimani F.W., Jewett J.C. *Synlett.* **2017**, 28, 1767. doi 10.1055/s-0036-1588797
39. Nishio S., Somete T., Sugie A., Kobayashi T., Yaita T., Mori A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2476. doi 10.1021/ol300755y
40. Zhao T.S.N., Zhao J., Szabo K.J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2290. doi 10.1021/acs.orglett.5b01048
41. Teply F., Stará I.G., Starý I., Kollarovic A., Sýaman D., Vyskocil S., Fiedler P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5193. doi 10.1021/jo034369t
42. Katz T.J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1921. doi 10.1002/1521-3773(20000602)39:11
43. Shahabuddin M., Miah M.J., Iimura K., Kimura T., Karikomi M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1334. doi 10.1016/j.tetlet.2017.02.057
44. Shahabuddin M., Akutsu A., Kimura T., Karikomi M. *Synthesis.* **2017**, 49, 1547. doi 10.1055/s-0036-1588668
45. Rybáček J., Huerta-Angeles G., Kollárovič A., Stará I.G., Starý I., Rahe P., Nimrich M., Kühnle A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 853. doi 10.1002/ejoc.201001110
46. Fujikawa T., Segawa Y., Itami K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7745. doi 10.1021/acs.joc.7b01540
47. Amatore M., Aubert C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 265. doi 10.1002/ejoc.201403012
48. Duwald R., Pascal S., Bosson J., Grass S., Besnard C., Bergi T., Lacour J. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 13596. doi 10.1002/chem.201703441
49. Yang W., Longhi G., Abbate S., Lucotti A., Tommasini M., Villani C., Catalano V.J., Lykhin A.O., Varganov S.A., Chalifoux W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13102. doi 10.1021/jacs.7b06848
50. Liu Y., Vignon S.A., Zhang X., Houk K.N., Stoddart J.F. *Chem. Commun.* **2005**, 2005, 3927. doi 10.1039/b507679j
51. Han J.-W., Li X., Wong H.N.C. *Chem. Rec.* **2015**, 15, 107. doi 10.1002/tcr.201402047
52. Hitosugi S., Nakanishi W., Yamasaki T., Isobe H. *Nat. Commun.* **2011**, 2, 492. doi 10.1038/ncomms1505
53. Hitosugi S., Nakanishi W., Isobe H. *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1465. doi 10.1002/asia.201200187
54. Pascal Jr. R.A., Dudnikov A., Love L.A., Geng X., Dougherty K.J., Mague J.T., Kraml C.M., Byrne N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4194. doi 10.1002/ejoc.201700732
55. Zhang G.-W., Li P.-F., Meng Z., Wang H.-X., Han Y., Chen C.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5304. doi 10.1002/anie.201600911
56. Tokoro Y., Ohtsuka N., Kusakabe A., Fukuzawa S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2353. doi 10.1002/ejoc.201700102
57. Baker R.W., Hockless D.C.R., Pocock G.R., Sargent M.V., Skelton B.W., Sobolev A.N., Twiss (nee Stanojevic) E., White A.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1995**, 1995, 2615. doi 10.1039/P19950002615
58. Clayden J., Kubinski P.M., Sammiceli F., Helliwell M., Diorazio L. *Tetrahedron.* **2004**, 60, 4387. doi 10.1016/j.tet.2004.01.099
59. Thaler T., Geittner F., Knochel P. *Synlett.* **2007**, 2007, 2655. doi 10.1055/s-2007-991047
60. Bhayana B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6758. doi 10.1021/jo400782e
61. Kokan Z., Chmielewski M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 16010. doi 10.1021/jacs.8b08689
62. Li W., Zhou S.-P., Jin Y.-P., Huang X.-F., Zhou W., Han M., Yu Y., Yan K.-J., Li S.-M., Ma X.-H., Guo Z.-X., Zhu Y.-H., Sun H. *Fitoterapia.* **2014**, 98, 248. doi 10.1016/j.fitote.2014.08.018
63. Stephens P.J., Aamouche A., Devlin F.J., Superchi S., Donnoli M.I., Rosini C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3671. doi 10.1021/jo001403k
64. Takahashi H., Wakamatsu S., Tabata H., Oshitari T., Harada A., Inoue K., Natsugari H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 760. doi 10.1021/ol103008d
65. Wakamatsu S., Takahashi Y., Oshitari T., Tani N., Azumaya I., Katsumoto Y., Tanaka T., Hosoi S.,

- Natsugari H., Takahashi H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7056. doi 10.1002/chem.201300064
66. Takahashi Y., Wakamatsu S., Tabata H., Oshitari T., Takahashi H. *Synthesis*. **2015**, *47*, 2125. doi 10.1055/s-0034-1380537
67. Tabata H., Kayama S., Takahashi Y., Tani N., Wakamatsu S., Tasaka T., Oshitari T., Natsugari H., Takahashi H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1514. doi 10.1021/ol500417t
68. Sigrist R., Hansen H.-J. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, *97*, 1165. doi 10.1002/hlca.201400079
69. Guo R., Li K.-N., Liu B., Zhu H.-J., Fan Y.-M., Gong L.-Z. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5451. doi 10.1039/c4cc01397b
70. Freedman T.B., Cao X.-L., Dukor R.K., Nafie L.A. *Chirality*. **2003**, *15*, 743. doi 10.1002/chir.10287
71. Banerjee S., Riggs B.E., Zakharov L.N., Blakemore P.R. *Synthesis*. **2015**, *47*, 4008. doi 10.1055/s-0035-1560640
72. Smith C.R., Mans D.J., RajanBabu T.V. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 238. doi 10.15227/orgsyn.085.0238
73. Liu Z., Cao Z., Du H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5369. doi 10.1039/C1OB05803G
74. Barbero M., Cadamuro S., Dughera S., Torregrossa R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3902. doi 10.1039/c4ob00552j
75. Bai X.-F., Deng W.-H., Xu Z., Li F.-W., Deng Y., Xia C.-G., Xu L.-W. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1108. doi 10.1002/asia.201301727
76. Betson M.S., Clayden J., Helliwell M., Johnson P., Lai L.W., Pink J.H., Stimson C.C., Vassiliou N., Westlund N., Yasin S.A., Youssef L.H. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 424. doi 10.1039/b514557k
77. Takahashi I., Suzuki Y., Kitagawa O. *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 1. doi 10.1080/00304948.2014.866467
78. Goto H., Sudoh M., Kawamoto K., Sugimoto H., Inoue S. *Chirality*. **2012**, *24*, 867. doi 10.1002/chir.22093
79. Rasberry R.D., Shimizu K.D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3899. doi 10.1039/b909567e
80. Degenhardt III C.F., Lavin J.M., Smith M.D., Shimizu K.D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4079. doi 10.1021/ol051325t
81. Degenhardt III C.F., Shortell D.B., Adams R.D., Shimizu K.D. *Chem. Commun.* **2000**, 929. doi 10.1039/b002085k
82. Wang C., Matile S. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11955. doi 10.1002/chem.201702672
83. Chong Y.S., Dial B.E., Burns W.G., Shimizu K.D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1296. doi 10.1039/C2CC16511B
84. Chong Y.S., Smith M.D., Shimizu K.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7463. doi 10.1021/ja0158713
85. Пономарёв Г.В. *XFC*. **1997**, *33*, 1299. [Ponomarev G.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1997**, *33*, 1127.] doi 10.1007/BF02290864
86. Белых Д.В., Тарабукина И.С., Груздев И.В., Кучин А.В. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 461. [Belykh D.V., Tarabukina I.S., Gruzdev I.V., Kuchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 452.] doi 10.1134/S1070428009030191
87. Белых Д.В., Худаева И.С., Буравлёв Е.В., Чукичева И.Ю., Шевченко О.Г., Кучин А.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 603. [Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Shevchenko O.G., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 610.] doi 10.1134/S1070428017040182
88. Симонов О.Р., Зайцева С.В., Койфман О.И. *ЖОХ*. **2008**, *78*, 1033. [Simonov O.R., Zaitseva S.V., Koifman O.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 1260.] doi 10.1134/S1070363208060285
89. Иванова Ю.Б., Толдина О.В., Шейнин В.Б., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОрХ*. **43**, 1401. [Ivanova Yu.B., Toldina O.V., Sheinin V.B., Mamardashvili N.Zh. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1397.] doi 10.1134/S1070428007090230
90. Гусева Г.Б., Дудина Н.А., Антина Е.В., Вьюгин А.И., Семейкин А.С. *ЖОХ*. **2008**, *78*, 987. [Guseva G.B., Dudina N.A., Antina E.V., V'yugin A.I., Semeikin A.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 1215.] doi 10.1134/S1070363208060200
91. Plieger P.G., Burrell A.K., Jameson G.B., Officer D.L. *Dalton Trans.* **2004**, *2004*, 319. doi 10.1039/b312898a
92. Poriel C., Ferrand Y., Le Maux P., Simonneaux G. *Synlett*. **2003**, *2003*, 71. doi 10.1055/s-2003-36231
93. Collman J.P., Decréau R.A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 975. doi 10.1021/ol048185s
94. Schlundt S., Bauer W., Hirsch A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12421. doi 10.1002/chem.201501254
95. Ruppert M., Spänig F., Wielopolski M., Jäger C.M., Bauer W., Clark T., Hirsch A., Guldi D.M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10797. doi 10.1002/chem.201000760
96. Wollman T.G., Hendrickson D.N. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 3079. doi 10.1021/ic50178a019
97. Venkataraman S., Prabhuraja V., Mishra R., Kumar R., Chandrashekar T.K., Teng W., Senge K.R. *Indian J. Chem.* **2003**, *42A*, 2191.
98. Гордиенко О.В., Толмачёв А.А., Корнилов М.Ю., Зубатюк Р.И., Шишкин О.В. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 85. [Gordienko O.V., Tolmachev A.A., Kornilov M.Yu., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 83.] doi 10.1134/S107042801101009X
99. Janíkova K., Jedinak L., Volna T., Canka P. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 606. doi 10.1016/j.tet.2017.12.042
100. Zhai F., Jordan R.F. *Organometallics*. **2017**, *36*, 2784. doi 10.1021/acs.organomet.7b00283
101. Rajan B., Bedekar A.V. *Synlett*. **2017**, *28*, 2262. doi 10.1055/s-0036-1590820

102. Jakubec M., Beránek T., Jakubík P., Sýkora J., Žádný J., Církva V., Storch J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3607. doi 10.1021/acs.joc.7b03234
103. Ravat P., Hinkelmann R., Steinebrunner D., Prescimone A., Bodoky I., Juriček M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3707. doi 10.1021/acs.orglett.7b01461
104. Hellou N., Macé A., Martin C., Dorcet V., Roisnel T., Jean M., Vanthuyn N., Berrée F., Carboni B., Crassous J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 484. doi 10.1021/acs.joc.7b02619
105. Nakakuki Y., Hirose T., Sotome H., Miyasaka H., Matsuda K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4317. doi 10.1021/jacs.7b13412
106. Tsujihara T., Zhou D.-Y., Suzuki T., Tamura S., Kawano T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3311. doi 10.1021/acs.orglett.7b01470
107. Faigl F., Erdélyi Z., Nyerges M., Mátarovölgyi B. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2015**, *26*, 738. doi 10.1016/j.tetasy.2015.06.004
108. Morimoto Y., Shimizu S., Mokuya A., Ototake N., Saito A., Kitagawa O. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 5221. doi 10.1016/j.tet.2015.05.001
109. Liu Y., Feng X., Du H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 125. doi 10.1039/c4ob01087f
110. Miyaji R., Wada Y., Matsumoto A., Asano K., Matsubara S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1518. doi 10.3762/bjoc.13.151
111. Di Iorio N., Soprani L., Crotti S., Marotta E., Mazzanti A., Righi P., Bencivenni G. *Synthesis*. **2017**, *49*, 1519. doi 10.1055/s-0036-1588408
112. Zhang J.-W., Xu J.-H., Cheng D.-J., Shi C., Liu X.-Y., Tan B. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1. doi 10.1038/ncomms10677
113. Brandes S., Bella M., Kjærsgaard A., Jørgensen K.A. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1165. doi 10.1002/ange.200503042
114. Islas-Gonzalez G., Bois-Choussy M., Zhu J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 30. doi 10.1039/b208905j
115. Shindoh N., Takemoto Y., Takasu K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7026. doi 10.1002/chem.200901103
116. Ototake N., Taguchi T., Kitagawa O. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5458. doi 10.1016/j.tetlet.2008.07.017
117. Arthur R.J., Coogan M.P., Casadesus M., Haigh R., Headspith D.A., Francesconi M.G., Laye R.H. *CrystEngComm*. **2009**, *11*, 610. doi 10.1039/b814424a
118. Складчиков Д.А., Буранбаева Р.С., Фатыхов А.А., Иванов С.П., Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 1579. [Skladchikov D.A., Buranbaeva R.S., Fatykhov A.A., Ivanov S.P., Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1550.] doi 10.1134/S1070428012120093
119. Almeida C., Hemberger Y., Schmitt S.M., Bouhired S., Natesan L., Kehraus S., Dimas K., Gütschow M., Bringmann G., König G.M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8827. doi 10.1002/chem.201103278
120. Min C., Lin Y., Seidel D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15353. doi 10.1002/anie.201709182
121. Складчиков Д.А., Фатыхов А.А., Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 388. [Skladchikov D.A., Fatykhov A.A., Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 383.] doi 10.1134/s1070428012030086
122. Складчиков Д.А., Супоницкий К.Ю., Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1507. [Skladchikov D.A., Suponitskii K.Yu., Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1486.] doi 10.1134/S107042801310014X
123. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ*. **2013**, *83*, 313. [Skladchikov D.A., Gataullin R.R. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 368.] doi 10.1134/S1070363213020217
124. Drawanz B.B., Zimmer G.C., Rodrigues L.V., Nörnberg A.B., Hörner M., Frizzo C.P., Cunico W. *Synthesis*. **2017**, *49*, 5167. doi 10.1055/s-0036-1590866
125. Mandel J., Pan X., Hay E.B., Geib S.J., Wilcox C.S., Curran D.P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4083. doi 10.1021/jo400385t
126. Adler T., Bonjoch J., Clayden J., Font-Bardía M., Pickworth M., Solans X., Sole D., Vallverdu L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3173. doi 10.1039/b507202f
127. Hughes A.D., Price D.A., Simpkins N.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1999**, *1999*, 1295. doi 10.1039/A901154D
128. Clay A., Kumarasamy E., Ayitou A.J.-L., Sivaguru J. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1816. doi 10.1246/cl.140819
129. Raghunathan R., Kumarasamy E., Iyer A., Ugrinov A., Sivaguru J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8713. doi 10.1039/C3CC44281K
130. Matsuoka M., Goto M., Wzorek A., Soloshonok V.A., Kitagawa O. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2650. doi 10.1021/acs.orglett.7b00998
131. Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 7. [Gataullin R.R. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1.] doi 10.1134/S1070428018010013
132. Hasegawa F., Kawamura K., Tsuchikawa H., Murata M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4506. doi 10.1016/j.bmc.2017.06.042
133. Сахаутдинов И.М., Маликова Р.Н., Ишбаева С.М., Лобов А.Н., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. *ХИТ*. **2018**, *54*, 365. [Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Ishbaeva S.M., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, *54*, 365.] doi 10.1007/s10600-018-2348-5
134. Yao G., Ye M., Huang R., Li Y., Zhu Y., Pan Y., Liao Z.-X., Wang H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6755. doi 10.1016/j.bmcl.2013.10.028
135. Yao G., Li Y., Zhu Y., Pan Y., Huang R., Wang H., Liao Z.-X. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 693. doi 10.1039/c3nj01194a
136. Sakamoto M., Yagishita F., Ando M., Sasahara Y., Kamataki N., Ohta M., Mino T., Kasashima Y., Fujita T.

- Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5418. doi 10.1039/c0ob00262c
137. Moore T.W., Sana K., Yan D., Thepchatri P., Ndungu J.M., Saindane M.T., Lockwood M.A., Natchus M.G., Liotta D.C., Plemper R.K., Snyder J.P., Sun A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 197. doi 10.3762/bjoc.9.23
138. Grimmer C., Moore T.W., Padwa A., Prussia A., Wells G., Wu S., Sun A., Snyder J.P. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 2214. doi 10.1021/ci500204
139. Li W.S., Wu J., Li J., Satyanandamurty T., Shen L., Bringmann G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 182. doi 10.1021/acs.orglett.6b03479
140. Baunach M., Ding L., Bruhn T., Bringmann G., Hertweck C. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9210. doi 10.1002/ange.201303733
141. Clayden J., Stimson C.C., Helliwell M., Keenan M. *Synlett.* **2006**, 873. doi 10.1055/s-2006-939043
142. Clayden J., Turner H., Helliwell M., Moir E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4415. doi 10.1021/jo702706c
143. Bai X.-F., Song T., Xu Z., Xia C.-G., Huang W.-S., Xu L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5255. doi 10.1002/anie.201501100
144. Clayden J., Mitjans D., Youssef L.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5266. doi 10.1021/ja017702o
145. Clayden J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5577. doi 10.1016/0040-4039(96)01129-X
146. Albert J.S., Ohnmacht C., Bernstein P.R., Rumsey W.L., Aharony D., Alelyunas Y., Russell D.J., Potts W., Sherwood S.A., Shen L., Dedinas R.F., Palmer W.E., Russell K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 519. doi 10.1021/jm030197g
147. Guile S.D., Bantick J.R., Cooper M.E., Donald D.K., Eyssade C., Ingall A.H., Lewis R.J., Martin B.P., Mohammed R.T., Potter T.J., Reynolds R.H., St-Gallay S.A., Wright A.D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 254. doi 10.1021/jm060995h

Axial and Spiral Isomers of Organic Compounds: New Syntheses and Properties of Some Representatives

R. R. Gataullin*

Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, 450054, Russia, Ufa, pr. Oktyabrya 71
**e-mail: gataullin@anrb.ru*

Received March 13, 2019; revised May 28, 2019; accepted May 30, 2019

The review summarizes data on the production of atropisomeric derivatives of arylimides, porphyrin, benzimidazole, molecules with spiral isomerism (helicenes), compounds with axial chirality.

Keywords: atropisomerism, porphyrins, axial chirality, helicenes, benzimidazoles