

УДК 547.314 + 547.326 + 547.451 + 547.512

РЕАКЦИИ АЛЛИЛИРОВАНИЯ ПО БАРБЬЕ С УЧАСТИЕМ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ФУНКЦИОНИЗИРОВАННЫХ АЛЛИЛГАЛОГЕНИДОВ В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ И БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В. С. МАСЮК¹⁾, И. В. МИНЕЕВА^{1), 2)}

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, 220006, г. Минск, Беларусь

Аннотация. Отмечено, что реакции аллилирования карбонильных соединений зарекомендовали себя как надежный инструмент в направленном синтезе природных и биоактивных соединений. Среди них важное место занимают реакции аллилирования по Барбье с участием 2-замещенных функционализированных аллилбромидов, в рамках которых часто достигается высокая диастерео- и энантиоселективность, что открывает доступ к различным структурам и функциональным группам. В обзоре представлены примеры использования реакции аллилирования альдегидов по Барбье как одной из ключевых стадий в синтезе сложных молекул, обладающих разнообразными типами биологической активности. Приведенные примеры систематизированы в соответствии со структурой альдегидов и применяемыми каталитическими системами.

Ключевые слова: реакция аллилирования; реакция Барбье; аллилгалогенид; альдегид; металлоорганическое соединение; органический синтез; диастереоселективная реакция; природное соединение.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь в рамках государственной программы научных исследований «Химические процессы и технологии» на 2026–2030 гг. (задания «Дизайн и методы синтеза новых гетероциклических гибридных молекул с высоким потенциалом биологической активности и прототипов лекарственных средств», «Новые полифункциональные 3-гидрокси-2-оксоиндолы и гетероциклические соединения на их основе с высоким потенциалом биологической активности для создания прототипов лекарственных средств», «Мультикомпонентные и каскадные реакции в получении и превращениях малых и средних циклов для модификации и синтеза биоактивных гетероциклических соединений, перспективных в качестве прототипов лекарственных средств»).

Образец цитирования:

Масюк ВС, Минеева ИВ. Реакции аллилирования по Барбье с участием 2-замещенных функционализированных аллилгалогенидов в направленном синтезе природных и биоактивных соединений. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2026;1:14–34.
EDN: AVYORU

For citation:

Masiuk US, Mineyeva IV. Barbier allylation using 2-substituted allyl halides in the directed synthesis of natural and bioactive compounds. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2026;1:14–34. Russian.
EDN: AVYORU

Авторы:

Владимир Сергеевич Масюк – кандидат химических наук; заведующий научно-исследовательской лабораторией элементоорганического синтеза, доцент кафедры органической химии химического факультета.

Ирина Владимировна Минеева – доктор химических наук, профессор; профессор кафедры органической химии химического факультета¹⁾, заведующий сектором тонкого органического синтеза²⁾.

Authors:

Uladzimir S. Masiuk, PhD (chemistry); head of the laboratory of organoelement synthesis, associate professor at the department of organic chemistry, faculty of chemistry.

masukvs@bsu.by

<https://orcid.org/0000-0002-5175-2419>

Iryna V. Mineyeva, doctor of science (chemistry), full professor; professor at the department of organic chemistry, faculty of chemistry^a, and head of the fine organic synthesis sector^b.

i.mineyeva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6422-1967>

BARBIER ALLYLATION USING 2-SUBSTITUTED ALLYL HALIDES IN THE DIRECTED SYNTHESIS OF NATURAL AND BIOACTIVE COMPOUNDS

U. S. MASIUK^a, I. V. MINEYEVA^{a, b}

^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

^bResearch Institute for Physical Chemical Problems, Belarusian State University,
14 Leningradskaja Street, Minsk 220006, Belarus

Corresponding author: U. S. Masiuk (masukvs@bsu.by)

Abstract. It is noted that allylation reactions of carbonyl compounds have proven to be a reliable tool in the directed synthesis of natural and bioactive compounds. Among these reactions, Barbier allylation involving 2-substituted functionalised allyl bromides hold a significant place, as they often achieve a high degree of diastereo- and enantioselectivity, providing access to diverse structures and functional groups. This review summarises examples of the use the Barbier allylation of aldehydes as a key step in the synthesis of complex molecules with various types of biological activity. The examples are systematised according to the structure of the aldehydes and the catalytic systems employed.

Keywords: allylation reaction; Barbier reaction; allyl halide; aldehyde; organometallic compound; organic synthesis; diastereoselective reaction; natural product.

Acknowledgements. This work was carried out with the financial support of the Ministry of Education of the Republic of Belarus within the framework of the state programme of scientific research «Chemical processes and technologies» for 2026–2030 (assignments «Design and methods for the synthesis of new heterocyclic hybrid molecules with high biological activity potential and drug prototypes», «New polyfunctional 3-hydroxy-2-oxoindoles and heterocyclic compounds based on them with high potential for biological activity for the creation of drug prototypes», «Multi-component and cascade reactions in the synthesis and transformations of small and medium-sized cycles for the modification and synthesis of bioactive heterocyclic compounds promising as drug prototypes»).

Введение

Разработка и создание новых стереорегулируемых методов синтеза конформационно нежестких сложных молекул природного и синтетического происхождения (например, изопреноидов, макролидов и полиэфирных антибиотиков), несущих определенные последовательности стереоцентров, остаются непреходящей проблемой в органической химии. Реакции с участием аллилбромидов оказались чрезвычайно эффективными для синтеза этих востребованных структур, поскольку в них часто достигается высокая диастерео- и энантиоселективность, что открывает доступ к различным стереоидам и триадам. Наличие заместителей в аллилбромиде позволяет получать вещества с уникальным набором реакционных центров и их взаимным расположением.

Замещенные аллилбромиды, содержащие самые разные функциональные группы, стали доступными для широкого использования в органическом синтезе путем расщепления трехчленного кольца гидроксизамещенных циклопропановых соединений [1; 2]. Важнейшей задачей становится получение 2-замещенных аллилбромидов из доступных функционализированных сульфонов циклопропанолов и разработка новых препаративных методов синтеза биоактивных соединений и их фрагментов [3–5].

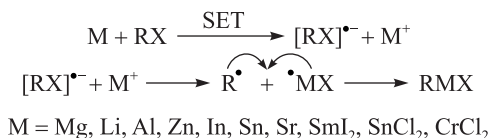
Функциональные группы, присутствующие в 2-замещенных аллилбромиде, могут позволить повторить присоединение несколько раз с последующей модификацией кратной связи и исходной функциональной группы, повторяя и имитируя тем самым природные процессы и биосинтетические схемы, а также закладывая основы для биомиметических подходов [4; 5].

Создание новых синтетических методологий применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов составляет актуальную и практически значимую задачу. Обзор включает литературные данные 2015–2025 гг.

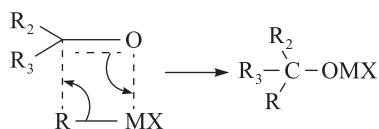
Реакции аллилирования по Барбье алифатических и ароматических альдегидов

Для осуществления присоединения аллильной частицы как нуклеофила к карбонильным соединениям и азометинам наилучшим образом зарекомендовала себя реакция Барбье [6–11]. Металлоорганическое соединение в этой реакции генерируется *in situ* из самого металла или из его соли с последующим присоединением к электрофильной компоненте. Механизм реакции окончательно не доказан. Предполагается, что за счет одноэлектронного переноса (*single electron transfer*, SET) происходит образование металлоорганического производного, которое далее присоединяется к карбонильной группе альдегида, кетона или к кратной связи азометина по ионному механизму либо за счет одноэлектронного переноса (рис. 1) [7; 12].

Образование металлоорганического соединения



Ионный механизм присоединения



Присоединение по SET-механизму



Рис. 1. Предполагаемые механизмы реакции Барбье

Fig. 1. Proposed mechanisms of the Barbier reaction

Во многих случаях поверхность металла пассивируется, что в дальнейшем требует дополнительной активации термическим [7] или сонохимическим [13] путем, добавления кислот Льюиса, минеральных кислот или чаще всего насыщенного водного раствора NH_4Cl [6–11].

Реакция Барбье проводится исключительно в водной среде, а также в смесях воды и выбранного органического растворителя [7], что актуально для водорастворимых соединений (в частности, в химии углеводов). Для реализации этой реакции используют металлы с низким восстановительным потенциалом и низким первым потенциалом ионизации, такие как магний, цинк, индий, олово [7; 14], и сопутствующие мягкие условия реакции, что часто исключает необходимость введения защитных групп для активных реакционных центров.

В литературе нет данных о реализации реакции Барбье в энантиоселективном варианте, диастереоселективное же превращение, которое часто характеризуется низкими значениями стереоселективности, нередко является единственным способом аллилирования стерически затрудненных субстратов. Это обстоятельство можно объяснить тем, что методы стереоселективного аллилирования практически всегда основаны на применении оптически активных объемных вспомогательных реагентов, что впоследствии может приостановить протекание такой реакции.

Получение набора оптических изомеров в условиях реакции Барбье часто является целенаправленным для реализации стереодивергентных подходов. Эта стратегия востребована в случаях исправления структуры молекулы или подтверждения абсолютной конфигурации стереоцентров целевых молекул, а также для исследования зависимости между определенной конфигурацией стереоцентров молекул и биологической активностью молекулы в целом.

Применение цинка для реализации аллилирования алифатических и ароматических альдегидов 2-замещенными функционализированными аллилбромидами. Приведенные примеры, основанные на применении цинка для аллилирования, не содержат специфических субстратов и могут быть реализованы на широком круге алифатических и ароматических альдегидов даже сложного строения. В общем случае используются мягкие условия активации, реакции протекают с умеренными выходами продуктов и с принципиальной возможностью диастереоселективного проведения, что в целом обуславливает востребованность данного подхода в направленном синтезе природных соединений и их фрагментов.

Реакция Барбье нашла применение в полном синтезе алкалоида бисдегидростемонина (**1**) [15]. Альдегид **2** ввели в реакцию с аллилбромидом **3** в смеси растворителей (ТГФ и H_2O). Аллилирование протекало нестереоселективно, целевой диастереомер спирта **4** был выделен хроматографически и использован в дальнейших превращениях (рис. 2). Метил-2-(бромметил)акрилат (**3**) является одним из самых распространенных и востребованных 2-замещенных аллилбромидов в направленном синтезе.

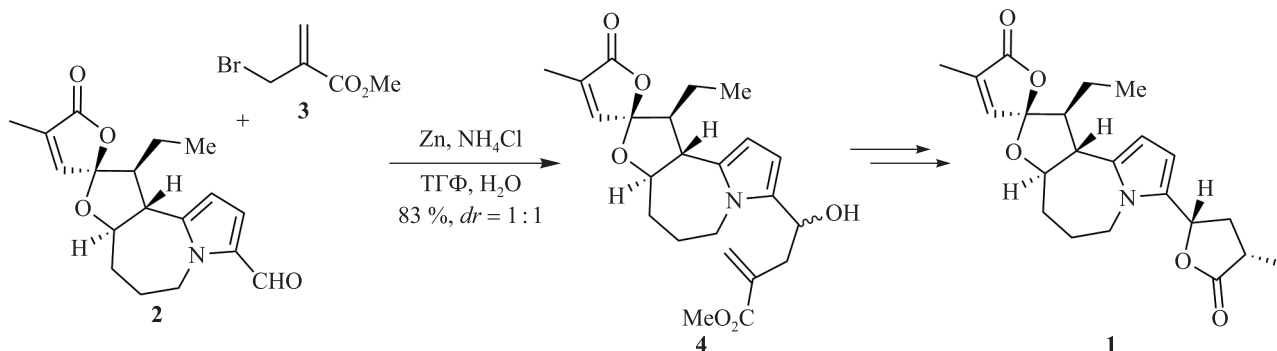


Рис. 2. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе бисдегидростемонина (**1**)

Fig. 2. Barbier allylation in the synthesis of bisdehydrostemonine (**1**)

Аналогичным образом альдегид **5** был проаллилирован аллилбромидом **3** с образованием спирта **6** в виде хроматографически неразделимой смеси диастереомеров, которая и была применена в полном синтезе бициклического сесквитерпена паналя (**7**) – биосинтетического предшественника люминесцентного вещества из гриба *Panellus stipticus* (рис. 3) [16].

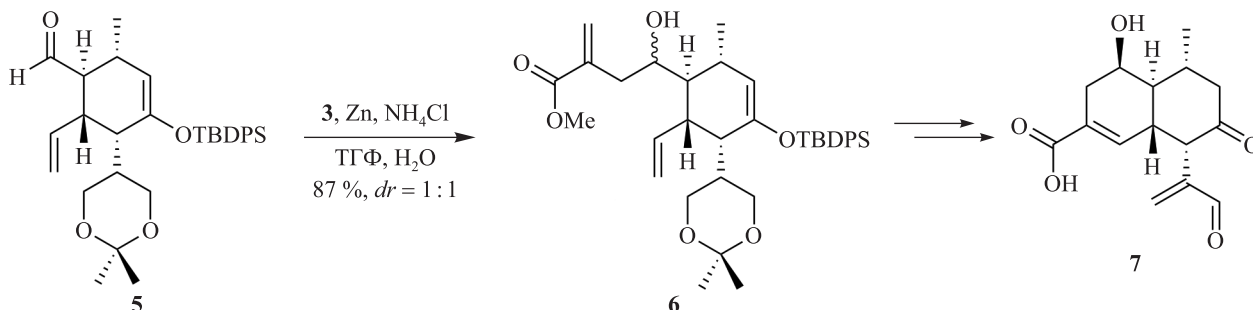


Рис. 3. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе паналя (**7**)

Fig. 3. Barbier allylation in the synthesis of panal (**7**)

Соединение **8**, этиловый аналог аллилбромида **3**, также нашло широкое применение в реакциях аллилирования по Барбье при действии активированного цинка [17; 18]. В частности, был выполнен синтез ряда биоактивных макролактонов: C₈-эпимера саркофитонлида **С** (**9**) [18], а также изосаркофитонлида **D** (**10**) [17; 18] и саркофитонлида **J** (**11**) [18]. В результате аллилирования альдегидов **12–14** были получены продукты реакций в виде смесей диастереомеров **15–17** ($dr = 1 : 1$) с высокими выходами (рис. 4).

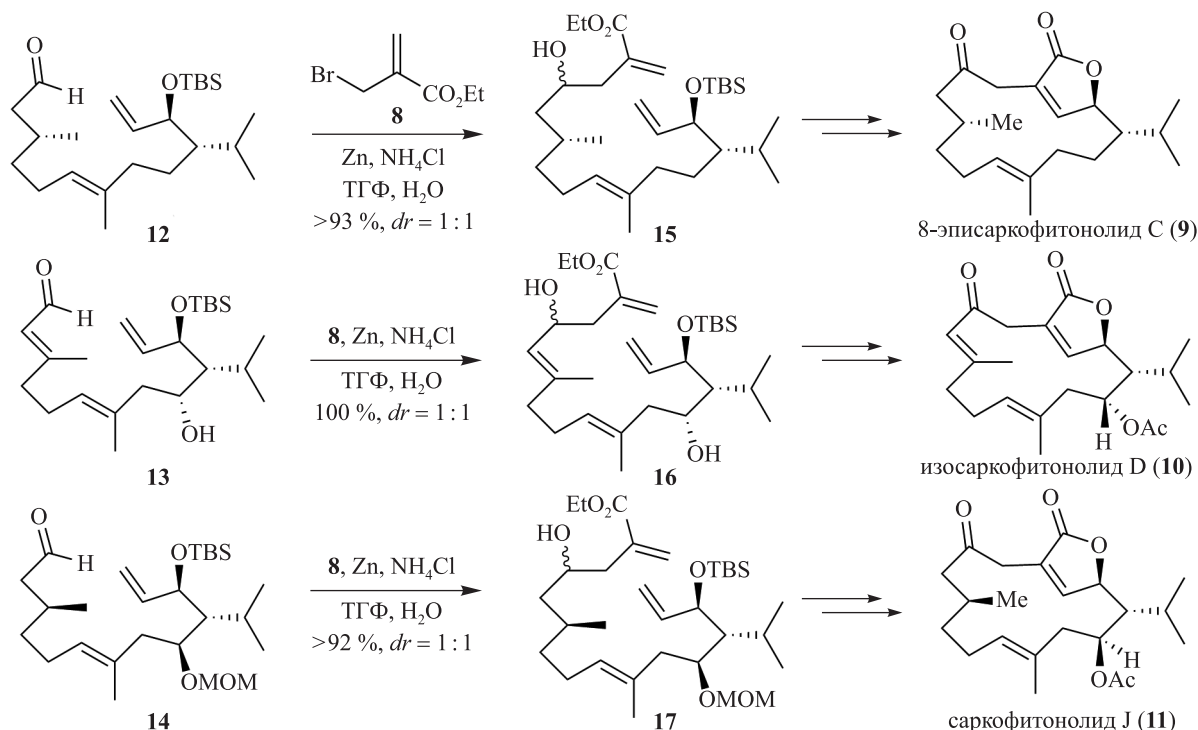


Рис. 4. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе соединений группы саркофитонлидов (**9–11**)

Fig. 4. Barbier allylation in the synthesis of sarcophytonolides (**9–11**)

Ненасыщенный спирт **18** был получен в виде смеси диастереомеров по реакции аллилирования альдегида **19** 2-замещенным аллилбромидом **20** в ТГФ при действии цинка, что далее нашло применение в первом полном синтезе циклического сесквитерпена из хвойного дерева *Juniperus chinensis* – юниперанола (**21**) (рис. 5) [19]. Сам юниперанол (**21**) и экстракты на его основе используются для лечения ожирения печени, диабета, дизентерии и диареи, инфекций мочевыводящих путей у модельных животных [19].

Строительный блок **22**, примененный в синтезе 7-О-бензилбриостатина (**23**) [20], был получен в ходе реакции аллилирования гетероциклического альдегида **24** аллилбромидом **25** при действии системы на основе цинка и иодида висмута. Использование более активных аллилирующих систем (например, на основе индия) приводило к протеканию неуставленных побочных реакций (рис. 6) [20].

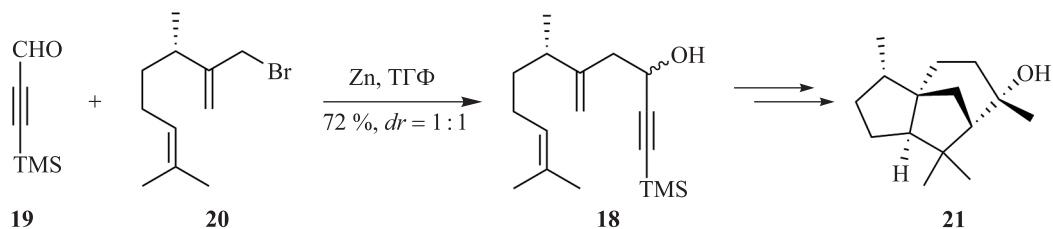


Рис. 5. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе юниперанола (21)

Fig. 5. Barbier allylation in the synthesis of juniperanol (21)

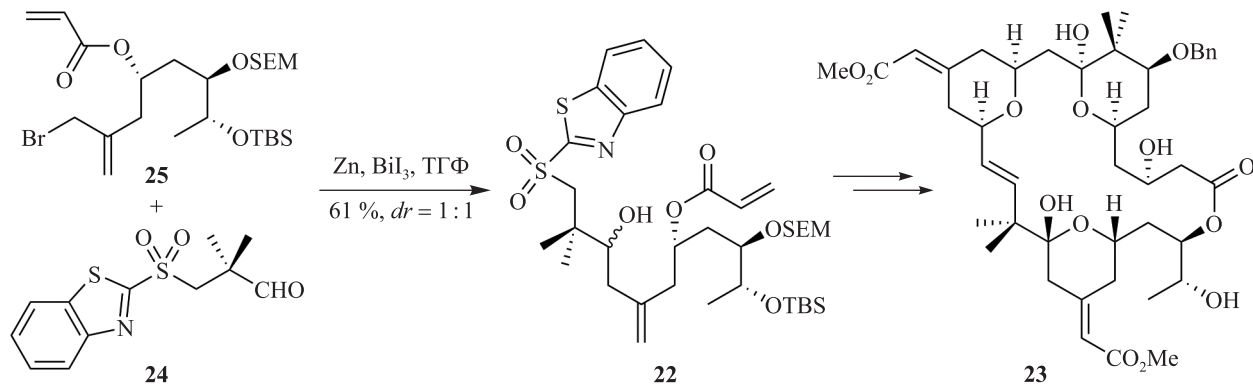


Рис. 6. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе 7-О-бензилбриостатина (23)

Fig. 6. Barbier allylation in the synthesis of 7-O-benzylbryostatin (23)

На основе внутримолекулярной реакции Барбье в аллилбромиде **26** в кипящем ТГФ в присутствии пары Zn – Cu с выходом 87 % был получен спирт **27** в виде единственного диастереомера (рис. 7), использованный в синтезе циклического фрагмента дитерпена таксола (**28**) – основного компонента препаратов для лечения раковых заболеваний [21].

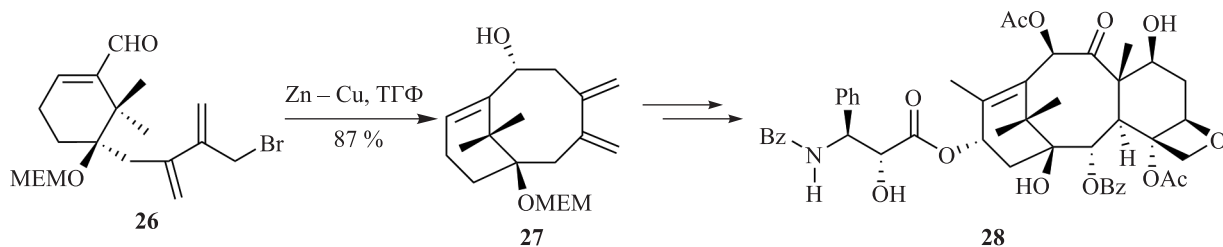


Рис. 7. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе бициклического фрагмента **27** таксола (**28**)

Fig. 7. Barbier allylation in the synthesis of the bicyclic fragment **27** of taxol (**28**)

В 2021 г. было сообщено [22] о синтезе природных сесквитерпенов путем проведения катализируемого цинком аллилирования по Барбье альдегида **29** аллилбромидом **3** в смеси ТГФ и H₂O с использованием хлорида аммония с последующей лактонизацией для получения замещенного иодоалкена **30**, который выступал в качестве важного синтетического промежуточного соединения для полного синтеза различных природных сесквитерпенов, таких как атриплициолид, тагитинин С и эрементолид С (**31**) (рис. 8).

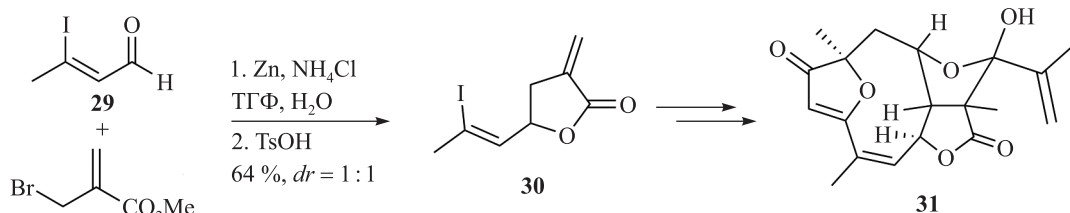


Рис. 8. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе сесквитерпена эрементолида С (**31**)

Fig. 8. Barbier allylation in the synthesis of the sesquiterpene eremantholide C (**31**)

Акулены А – Е представляют собой бициклические норсесквитерпеновые кетоэфиры или спирты на основе L-пролина, выделенные из культуральной среды *Aspergillus aculeatus*, а также из штаммов *Penicillium* sp. XWS02F62 и SCS-KFD08. Эти норсесквитерпены являются грибковыми метаболитами, ингибирующими бактериальную коммуникацию (ограничительную активность в отношении кворум-сенсинга) у бактерии *Chromobacterium violaceum* CV026. Синтез акулена В (**32**) включал использование аллилирования по Барбье альдегида **33** аллилбромидом **3**, в результате чего с приемлемым выходом (66 %) был получен требуемый диастереомер **34a** как преобладающий в данном превращении (рис. 9) [23].

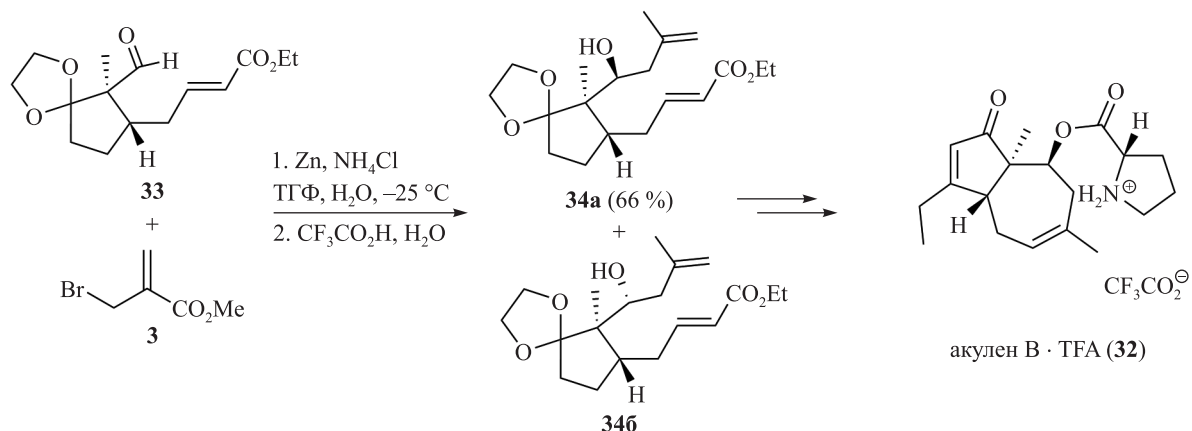


Рис. 9. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе акулена В (**32**)

Fig. 9. Barbier allylation in the synthesis of aculene B (**32**)

Вирус табачной мозаики – это одно из наиболее опасных заболеваний растений, наносящее вред почти 125 видам. Учитывая наличие очень небольшого количества противовирусных препаратов, таких как нингнанмицин, рибавирин и дуфулин, существует постоянная потребность в открытии и разработке эффективных противовирусных соединений. Было установлено, что природный норлигнан, т. е. никотинлактон А, выделенный из растения *Nicotiana tabacum*, проявляет более высокую противовирусную активность по сравнению с коммерчески используемым стандартом. Эти результаты позволяют рассматривать никотинлактон А в качестве эффективного соединения-кандидата против вируса табачной мозаики [24]. Синтез природного продукта (±)-8-деметилниколактона А (**35**) был осуществлен с использованием реакции аллилирования замещенного бензальдегида **36** аллилбромидом **3** при действии цинка с последующей лактонизацией в диастереомерную смесь **37** (рис. 10).

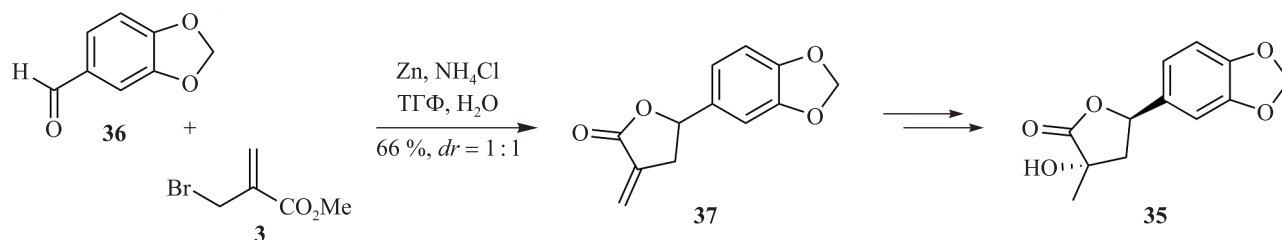


Рис. 10. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе (±)-8-деметилниколактона А (**35**)

Fig. 10. Barbier allylation in the synthesis of (±)-8-demethylnicotlactone A (**35**)

В 2015 г. была опубликована работа, посвященная синтезу форбина А (**38**) – природного моноциклического терпена, обладающего цитотоксической активностью в отношении ряда раковых клеток [25]. На конечных стадиях синтеза использовалось аллилирование фарнезала (**39**) функционализированным аллилбромидом **40** в условиях реакции Барбье. Полученный лабильный гомоаллиловый спирт **41**, содержащий бензоатную группу, был подвергнут гидролизу. В результате были получены форбин А (**38**) и его эпимер с выходом 37 и 19 % соответственно (рис. 11).

Реакция аллилирования альдегида **42** с участием лабильного аллилиодида **43** была использована в синтезе (+)-форбадиона (**44**) – биологически активного природного сестерпеноида, выделенного из морской губки рода *Phorbis* [26]. В результате аллилирования альдегида **42** при действии цинка в среде ДМФА с высоким выходом было получено соединение **45** в виде разделяемой смеси диастереомеров, использованное на дальнейших этапах синтеза соединения **44** (рис. 12).

Таким образом, реакции аллилирования по Барбье, основанные на использовании цинка и дополнительных активаторов, нашли широкое и эффективное применение в направленном синтезе сложных по структуре соединений.

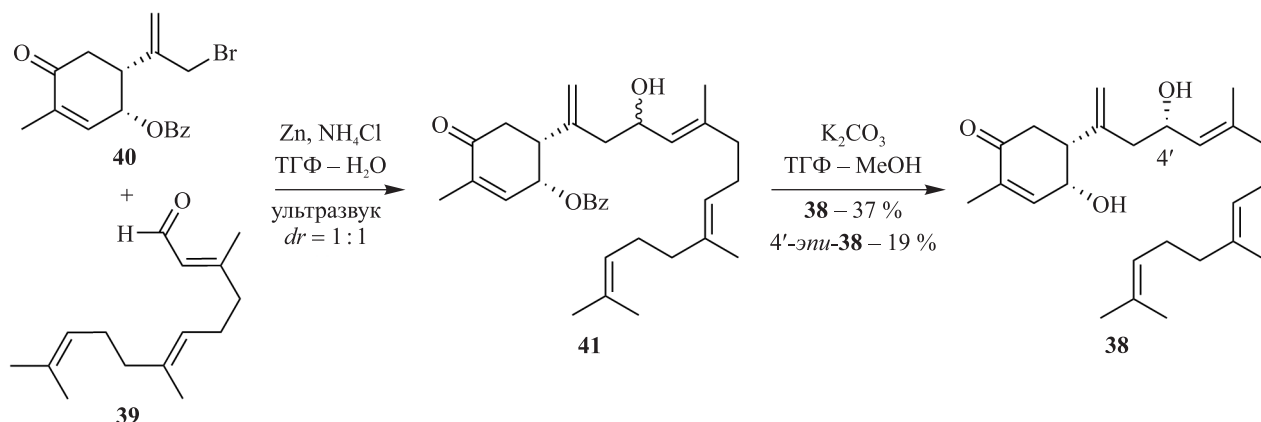


Рис. 11. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе форбина А (38)

Fig. 11. Barbier allylation in the synthesis of phorbin A (38)

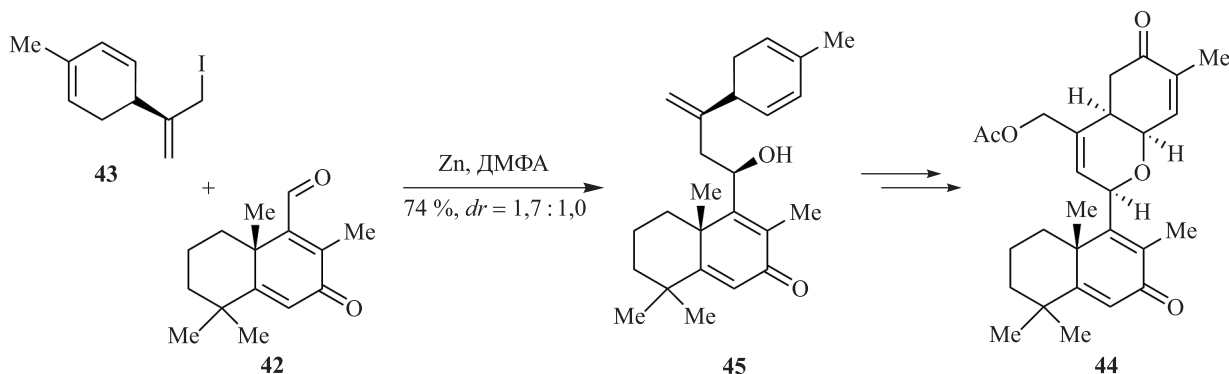


Рис. 12. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе (+)-форбадиона (44)

Fig. 12. Barbier allylation in the synthesis of (+)-phorbadiolone (44)

Реакции аллилирования алифатических и ароматических альдегидов при действии систем на основе индия. Синтетическую значимость представляет использование индия, реакции с участием которого часто протекают без осложнений при комнатной температуре и не требуют дополнительной активации [14; 27; 28], что особенно важно в случае аллилирования лабильных субстратов [14]. Такое поведение индия связано с низким восстановительным и ионизационным потенциалом, устойчивостью по отношению к атмосферному кислороду, воде [14; 29].

Получение гомоаллиловых спиртов **46a** и **46b** с использованием реакции Барбье между бензальдегидом **47** и аллилбромидом **48** и **49** стало основой для катализируемой комплексом палладия энантио-селективной карбоэтерификации алкенильных оксимов **50a** и **50b** арилбромидом **51** для получения новых биоактивных изоксазолинов **52a** и **52b** (рис. 13) [30].

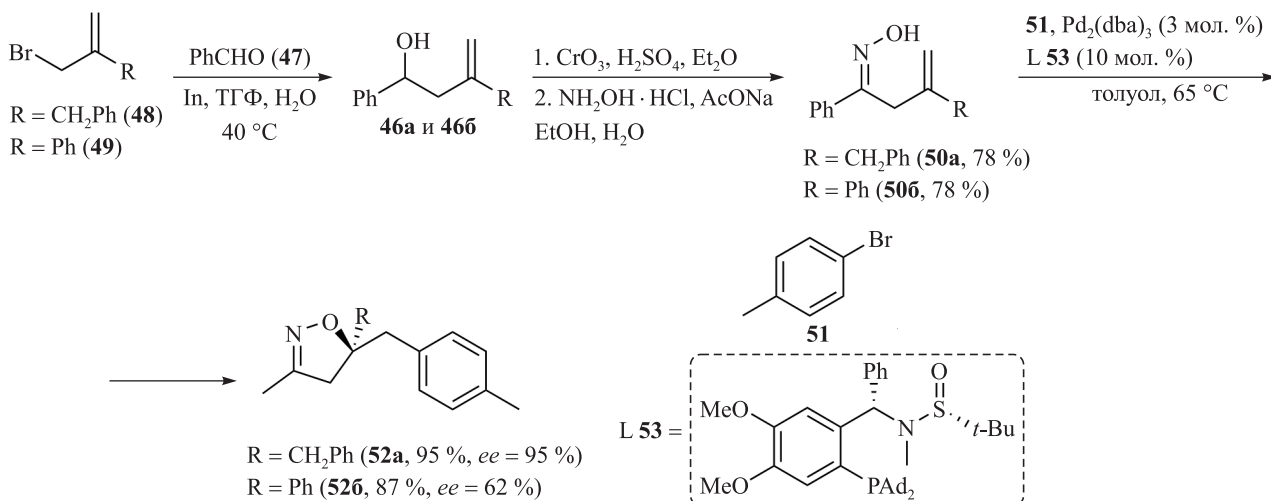


Рис. 13. Реакция аллилирования в синтезе биоактивных изоксазолинов **52a** и **52b**

Fig. 13. Allylation reaction in the synthesis of bioactive isoxazoles **52a** and **52b**

Реакция Барбье была применена в синтезе (–)-каллиспонгиолида (**54**) – макролактона, ингибирующего рост раковых клеток не по апоптозному механизму (рис. 14) [28]. Аллилирование альдегида **55** β-замещенным аллилиодидом **56** при действии индия протекало с высоким выходом и приводило к образованию гомоаллилового спирта **57** в виде смеси диастереомеров, разделение которых было возможным, но оказалось непрактичным при масштабировании синтеза [28].

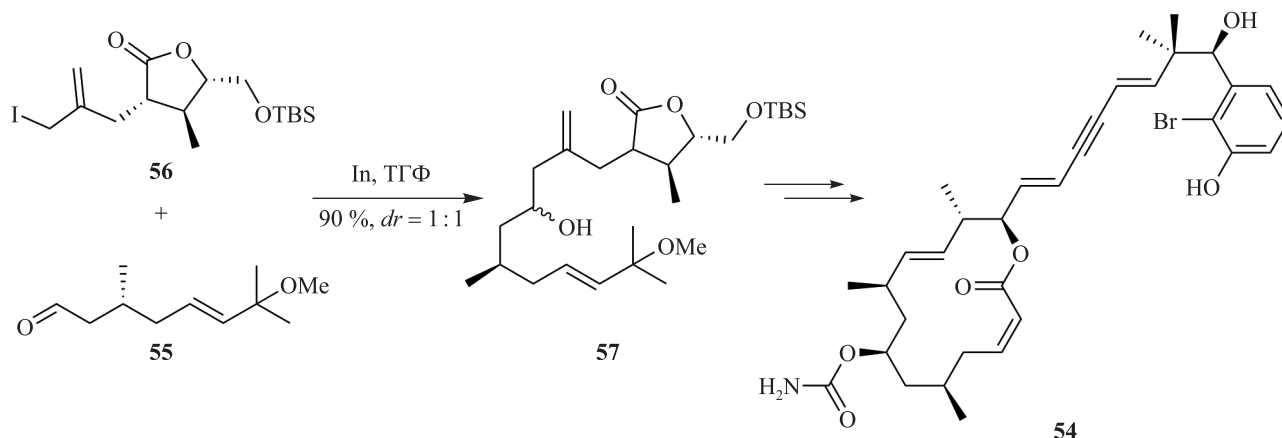


Рис. 14. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе (–)-каллиспонгиолида (**54**)

Fig. 14. Barbier allylation in the synthesis of (–)-callyspongiolide (**54**)

Аллилирующие системы для алифатических и ароматических альдегидов на основе олова и хлорида олова(II). Реакция Барбье на основе металлоорганических реагентов, сгенерированных *in situ* из аллилгалогенидов и галогенидов двухвалентного олова для ускорения процесса, является одним из эффективных способов получения гомоаллиловых спиртов [31–33] в случае неудачного действия других металлов, что также нашло применение в направленном синтезе природных соединений [34]. Реакция аллилирования в данном случае зависит от применяемого растворителя: при проведении реакции в ДМФА аллилиодиды обладают наибольшей реакционной способностью, в то время как аллилхлориды являются наименее активными и требуют добавления стехиометрических количеств иодидов щелочных металлов [31; 32] вне зависимости от применяемого растворителя.

Аллилирование альдегида **58** 2,3-дибромпропеном (**59**) в смеси Et₂O и H₂O при активации порошка олова бромоводородной кислотой привело к образованию ненасыщенного спирта **60** в виде смеси изомеров (рис. 15) [35]. С помощью колоночной хроматографии был выделен целевой (4*E*)-изомер, который и нашел применение в полном синтезе антибактериального соединения гомодимерицина А (**61**), выделенного из специфического почвенного гриба *Trichoderma harzianum* [35].

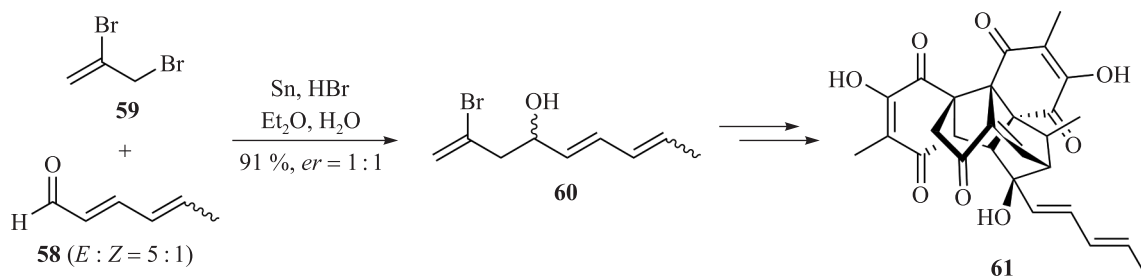


Рис. 15. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе гомодимерицина А (**61**)

Fig. 15. Barbier allylation in the synthesis of homodimericin A (**61**)

Аллилирование гераниала **62** аллилбромидом **58** в аналогичных условиях было использовано в синтезе спироциклического природного терпена (–)-форбакетала А (**63**), обладающего противоопухолевым и противовоспалительным действием [36]. Ненасыщенный спирт **64** был получен в рацемической форме (рис. 16), целевой энантиомер выделен из него путем кинетического расщепления на более поздних стадиях синтеза [36].

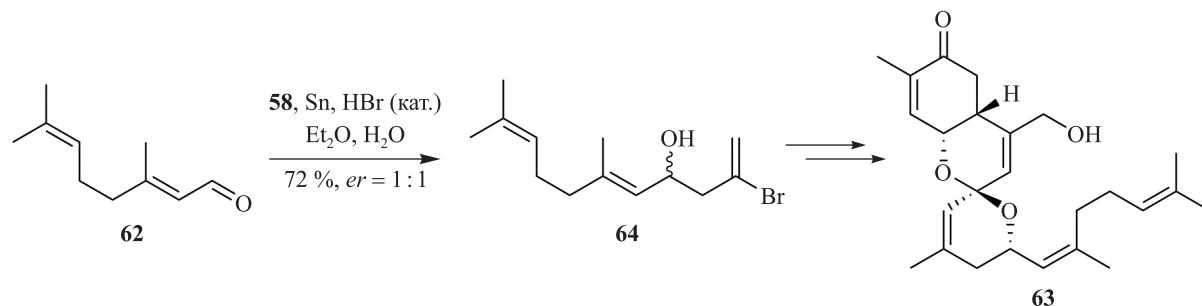


Рис. 16. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе (–)-форбакетала А (63)

Fig. 16. Barbier allylation in the synthesis of (–)-phorbaketal A (63)

В основе полного синтеза бриостатина 8 (65) (рис. 17) [37] также лежала реакция Барбье между полифункционализированным альдегидом 66 и аллилбромидом 58 для создания гидроксильной группы у C₁₁-атома. Отсутствие энантиоселективности такой реакции оказалось непринципиальным, так как в дальнейшем спирт 67 окислялся в кетон и диастереоселективно восстанавливался в целевой изомер на более поздних стадиях синтеза (см. рис. 17) [37].

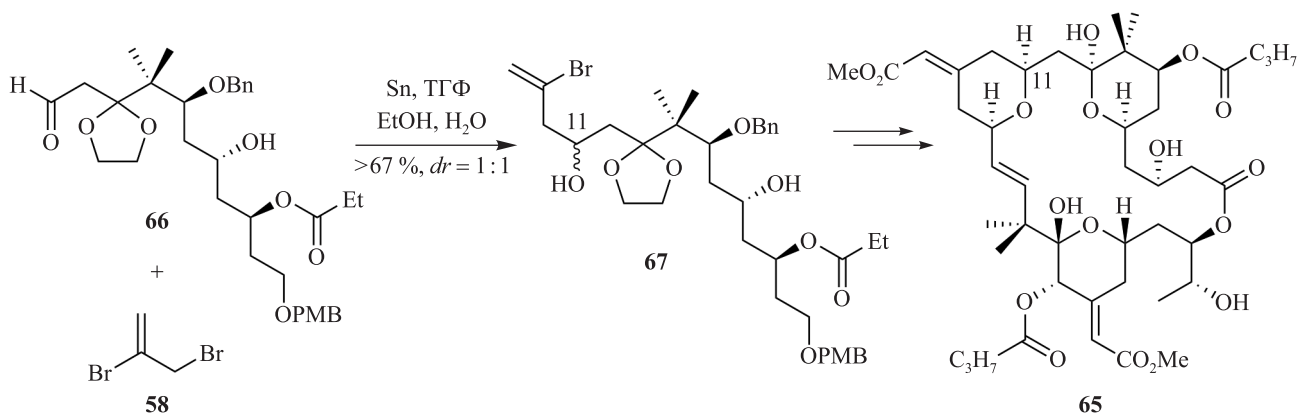


Рис. 17. Реакция аллилирования по Барбье в полном синтезе бриостатина 8 (65)

Fig. 17. Barbier allylation in the total synthesis of bryostatin 8 (65)

Синтетические возможности реакции Нозаки – Хиямы – Киши для аллилирования алифатических и ароматических альдегидов. Будучи мягкими кислотами Льюиса и являясь менее активными, хроморганические и самарийорганические соединения [38–42] проявляют высокую хемо- и стереоселективность, позволяют вводить в превращения лабильные субстраты, что существенно расширяет область их использования для создания углерод-углеродных связей [38–42]. Металлоорганические реагенты на основе хрома(III) генерируются *in situ* из аллилгалогенида и солей хрома(II).

В синтезе 7-О-бензилбриостатина (23) было проведено аллилирование альдегида 24 аллилбромидом 68, реализованное только в случае применения хлорида хрома(II), что привело к образованию го-моаллилового спирта 69 в виде смеси диастереомеров (рис. 18) [20].

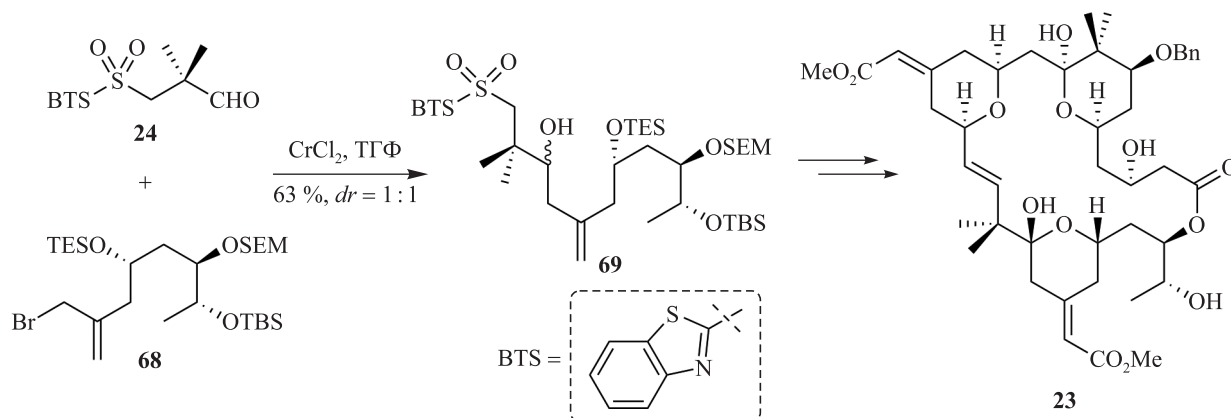


Рис. 18. Реакция Нозаки – Хиямы – Киши в синтезе 7-О-бензилбриостатина (23)

Fig. 18. Nozaki – Hiyama – Kishi reaction in the synthesis of 7-O-benzylbryostatin (23)

Усовершенствованная схема синтеза метаболита витамина D3 (**70**) была реализована на основе энантиоселективной реакции аллилирования альдегида **71** аллилбромидом **8** при действии системы на основе хлорида хрома(II), марганца, добавки фталоцианина кобальта(II), LiCl и Cp_2ZrCl_2 , а также хирального лиганда (рис. 19) [43]. Применение цинка для объединения блоков **8** и **71** привело к получению соединения **72** с количественным выходом, но низкой селективностью (смесь диастереомеров в соотношении 1,2 : 1,0) [43]. В научной литературе имеется относительно мало данных о реализации высокоэнантиоселективной реакции Нозаки – Хиямы – Киши [40; 42; 44], что связано со специфичностью лигандов и их плохой координацией, а также с возможностью хрома формировать кластеры с полидентатными лигандами [40; 44].

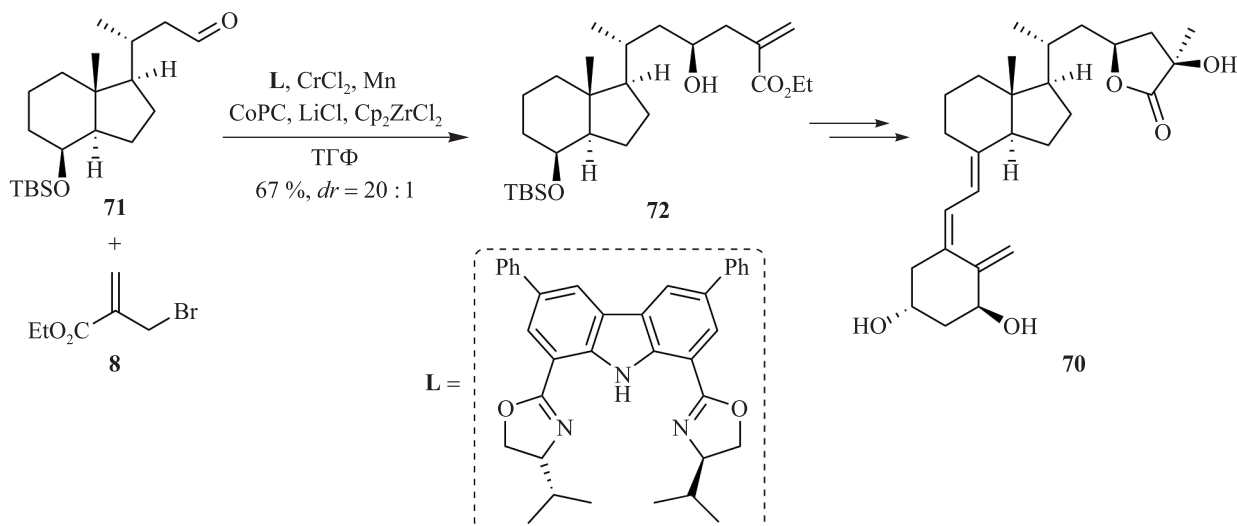


Рис. 19. Реакция Нозаки – Хиямы – Киши в синтезе аналога витамина D3 (**70**)

Fig. 19. Nozaki – Hiyama – Kishi reaction in the synthesis of vitamin D3 analog (**70**)

Полный синтез противогрибкового препарата неомаклафунина А (**73**) (продукта *Trichophyton mentagrophytes*) включал в себя применение малодиастереоселективной реакции Нозаки – Хиямы – Киши для формирования ключевого фрагмента **74** путем объединения строительных блоков **75** и **76** (рис. 20) [45].

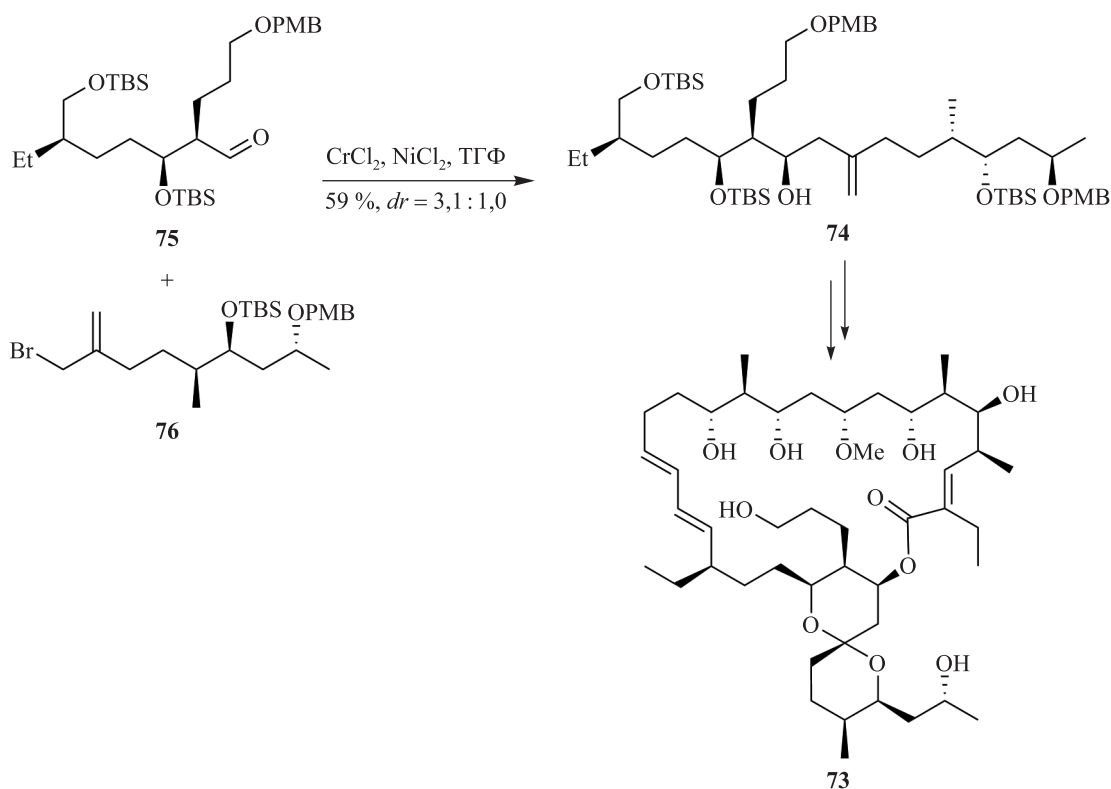


Рис. 20. Реакция Нозаки – Хиямы – Киши в синтезе неомаклафунина А (**73**)

Fig. 20. Nozaki – Hiyama – Kishi reaction in the synthesis of neomacrolafungin A (**73**)

Реакции аллилирования по Барбье α -гидроксизамещенных альдегидов

В случае применения α - и β -замещенных альдегидов реакции аллилирования могут протекать с высокой степенью диастереоселективности [29]. Так, ненасыщенный лактон **77** был получен аллилированием альдегида **78** 2-замещенным аллилбромидом **3** при действии индия с последующей лактонизацией (рис. 21). Реакция отличалась высокими значениями выхода и диастереоселективности, другие аллилирующие агенты и растворители оказались неприменимы. В дальнейшем лактон **77** стал востребованным в синтезе (+)-неооксазоламицина (**79**) – соединения из группы оксазоламицинов, обладающего *in vivo* противоопухолевой активностью, а также антибактериальными и противовирусными свойствами (см. рис. 21) [46].

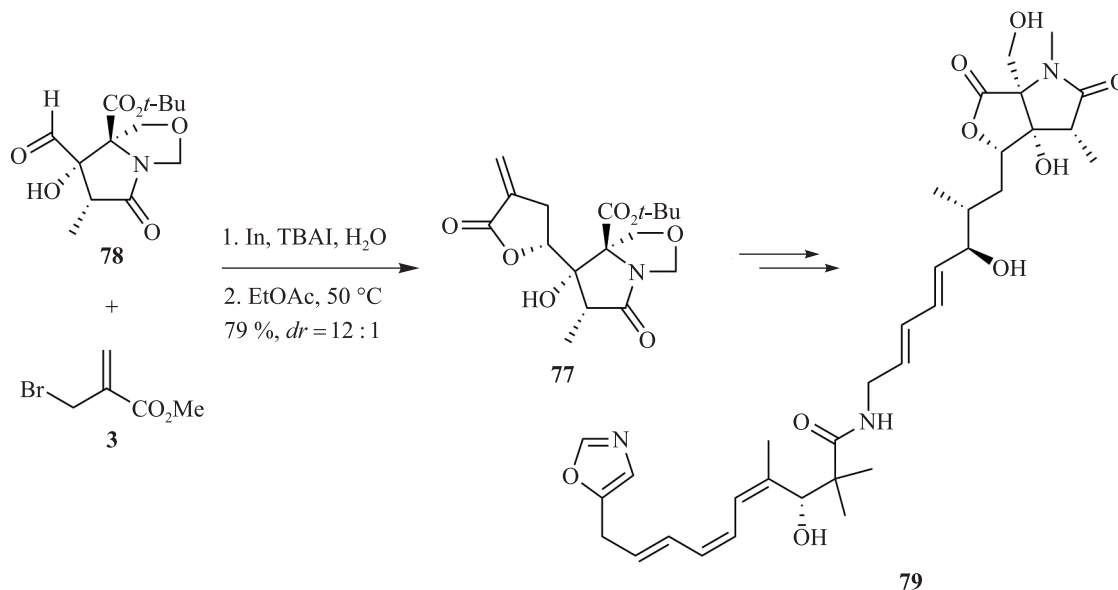


Рис. 21. Аллилирование при действии индия в синтезе (+)-неооксазоламицина (**79**)

Fig. 21. Indium-promoted allylation in the synthesis of (+)-neooxazolomycin (**79**)

Реакции аллилирования по Барбье β -гидроксизамещенных альдегидов

Реакции аллилирования β -гидроксизамещенных альдегидов могут быть применены к широкому кругу объектов, причем выход и селективность варьируются в зависимости от природы металла, растворителей и добавок [26]. Например, на основе реакции аллилирования по Барбье β -гидроксизамещенного альдегида **80** функционализированным аллилбромидом **81** при действии цинка, проактивированного NH₄Cl, в смеси ТГФ и H₂O был получен спирт **82** (рис. 22) с высоким выходом и отсутствием диастереоселективности. На основе соединения **82** был реализован синтез природного сесквитерпена 8-эписинуларианина В (**83**), содержащегося в мягких кораллах рода *Sinularia* [47].

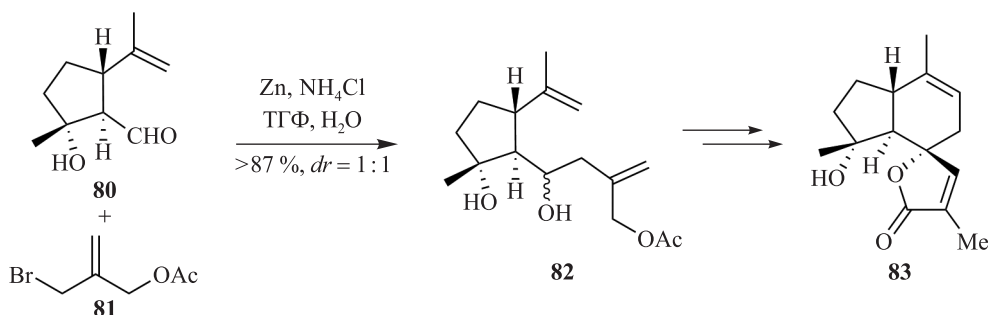
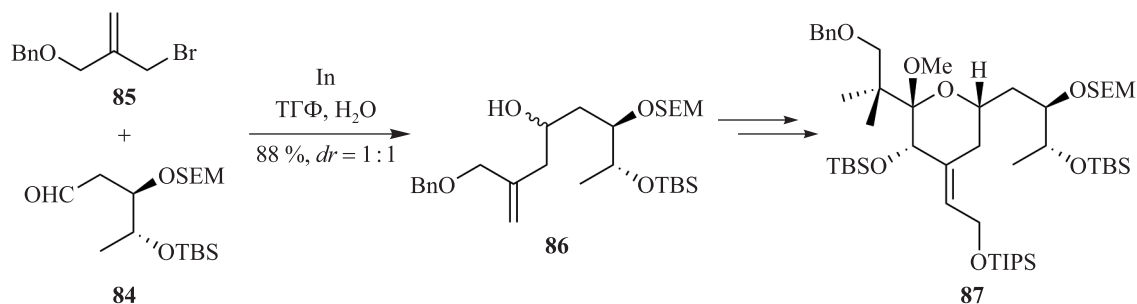


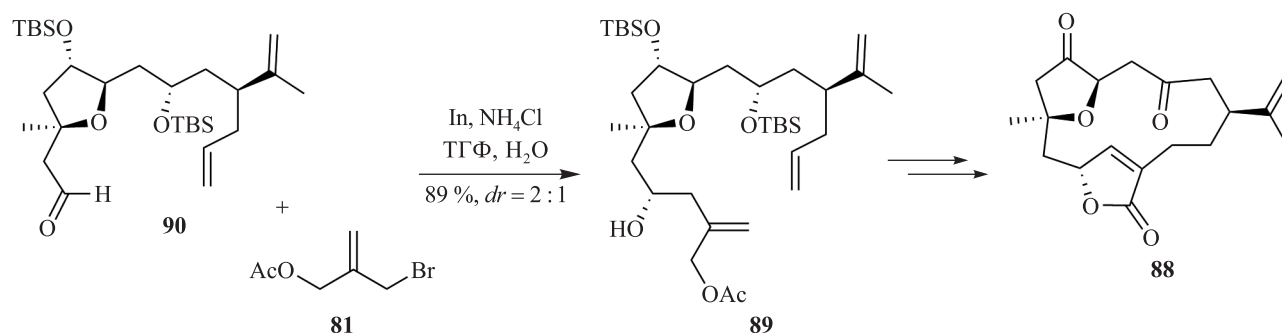
Рис. 22. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе 8-эписинуларианина В (**83**)

Fig. 22. Barbier allylation in the synthesis of 8-episularianin B (**83**)

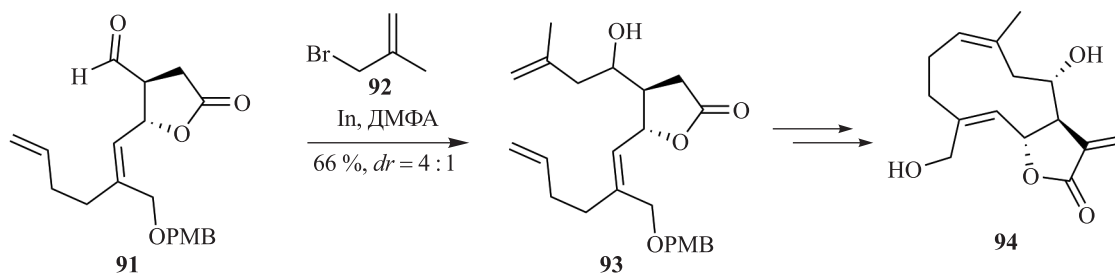
Аллилирование альдегида **84** аллилбромидом **85** при действии индия привело к образованию спирта **86** в виде смеси диастереомеров в соотношении 1 : 1, разделяемых хроматографически (рис. 23) [20; 48]. Далее на основе одного из диастереомеров спирта **86** был реализован синтез фрагмента C₁₇–C₂₇ цитотоксического природного соединения бриостатина. На последующих стадиях синтеза строительного блока **87** (см. рис. 23) в нецелевом диастереомере соединения **86** была обращена конфигурация гидроксильной группы.

Рис. 23. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе строительного блока бриостатинов (**87**)Fig. 23. Barbier allylation in the synthesis of the building block of bryostatins (**87**)

Реакция аллилирования по Барбье также применена в синтезе природного соединения (+)-10-эпигиросанолида **Е** (**88**) (рис. 24), продуцируемого кораллами рода *Sinularia* [47; 49]. В результате аллилирования альдегида **90** аллилбромидом **81** при действии индия, активированного NH₄Cl, с высоким выходом был получен ключевой строительный блок **89** в виде смеси диастереомеров, разделяемой методом колоночной хроматографии (см. рис. 24) [47; 49].

Рис. 24. Реакция аллилирования по Барбье в полном синтезе (+)-10-эпигиросанолида **Е** (**88**)Fig. 24. Barbier allylation in the total synthesis of (+)-10-epigyrasanolide **Е** (**88**)

Кницин – лактон на основе сесквитерпена гермакранолида, проявляющий аллелопатическое, противомиеломное, цитостатическое, антибактериальное и противотрипаносомное действие, – впервые был выделен в 1959 г. из листьев растения *Cnicus benedictus* [50]. В 2022 г. разработан эффективный способ получения кницина с использованием реакции аллилирования по Барбье альдегида **91** 3-бром-2-метилпропеном (**92**), катализируемой индием. Ключевым этапом данной реакции являлось образование диастереомерной смеси продукта **93** с умеренным выходом и селективностью. Далее продукт **93** был подвергнут многостадийным трансформациям для синтеза аналога кницина, а именно (1*Z*)-деацилкницина (**94**) (рис. 25) [50].

Рис. 25. Реакция аллилирования по Барбье в полном синтезе (1*Z*)-деацилкницина (**94**)Fig. 25. Barbier allylation in the total synthesis of (1*Z*)-deacylcnicin (**94**)

Реакция аллилирования альдегида **95** с участием лабильного аллилиодида **43** была использована в синтезе (–)-анселлона А (**96**) – биологически активного природного сестерпеноида, выделенного из морской губки рода *Phorbas* [26]. Аллилированием альдегида **95** при действии цинка в среде ДМФА с высоким выходом было получено соединение **97** в виде хроматографически неразделимой смеси диастереомеров, использованное на дальнейших этапах синтеза (–)-анселлона А (**96**) (рис. 26) [26]. В ходе синтеза биологически активного сестерпеноида (–)-анселлона В (**98**) для получения ключевого промежуточного соединения **99** использовалась реакция аллилирования по Барбье альдегида **100** аллили-йодидом **43** под действием индия в среде ТГФ и Н₂О. Реакция протекала с выходом 85 %, соотношение диастереомеров соединения **99** составляло 3 : 1 (см. рис. 26) [26].

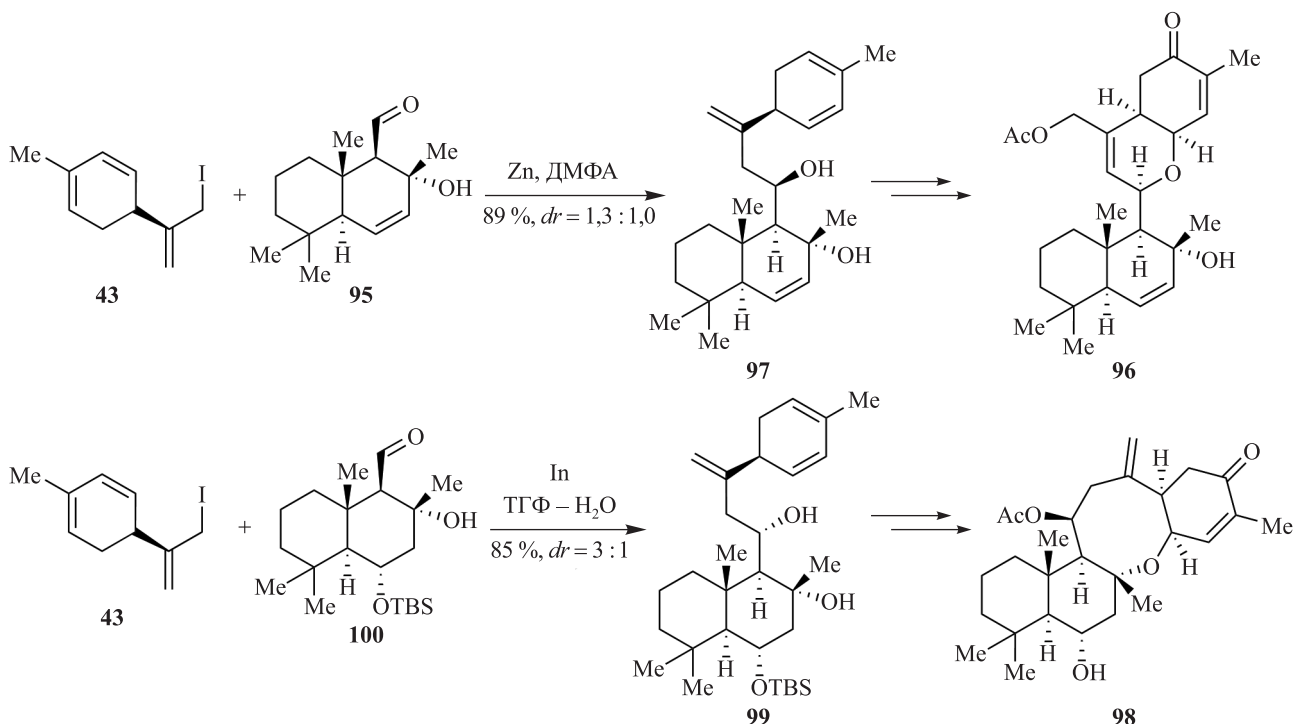


Рис. 26. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе (-)-анселлона А (**96**) и (-)-анселлона В (**98**)

Fig. 26. Barbier allylation in the synthesis of (-)-ansellone A (**96**) and (-)-ansellone B (**98**)

Катализируемые оловом реакции аллилирования по Барбье были использованы в синтезе гваянолидных лактонов (+)-миканокриптина (**101**) и нортрилоболида (**102**) [34; 51]. В результате внутримолекулярного аллилирования соединения **103** при действии хлорида олова в присутствии иодида натрия был получен полициклический лактон **104** – один из ключевых интермедиатов в синтезе (+)-миканокриптина (**101**). Аллилирование сопровождалось самопроизвольной циклизацией полученного гомоаллилового спирта с образованием лактонового фрагмента (рис. 27). Стоит отметить, что данная реакция была успешно проведена в мультиграммовом масштабе без снижения выхода продукта **104**.

Нортрилоболид (**102**) был синтезирован на основе полициклического лактона **105**, в свою очередь получаемого из аллилхлорида **106** в ходе внутримолекулярной реакции Барбье [34]. Следует отметить, что циклизацию аллилхлорида **106** проводили в присутствии каталитических количеств хлорида палладия, так как при использовании других систем реакция протекала с очень низкой диастереоселективностью (см. рис. 27).

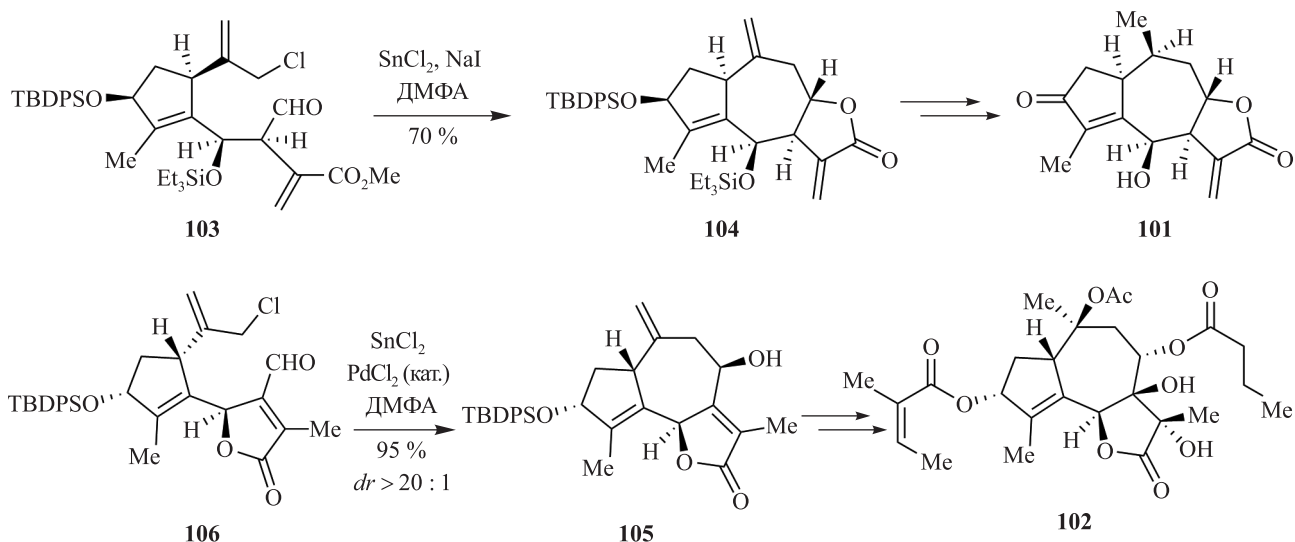


Рис. 27. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе (+)-миканокриптина (**101**) и нортрилоболида (**102**)

Fig. 27. Barbier allylation in the synthesis of (+)-mikanokryptin (**101**) and nortrilobolide (**102**)

Реакции аллилирования по Барбье α -аминозамещенных альдегидов

Основные закономерности протекания реакций аллилирования по Барбье N,N-дибензилзащищенных аминоальдегидов (получены из доступных природных аминокислот) 2-замещенным аллилбромидом **3** подробно изучены в работе [52]. При использовании цинка, активированного насыщенным раствором NH_4Cl , удалось получить соответствующие гомоаллиловые спирты с высокими выходами и умеренной *анти*-диастереоселективностью согласно модели Фелкина – Ана [52].

В работе [53] исследована серия модельных N,N-фталоилзащищенных альдегидов в реакции аллилирования аллилбромидом **3** при действии индия. Полученные *син*- и *анти*-гомоаллиловые спирты могут быть полезны для синтеза строительных блоков пептидомиметиков в качестве исходных соединений [53].

При действии индия в водном этаноле аминоальдегид **107** был проаллилирован метил-2-(бромметил)акрилатом (**3**). Реакция протекала с низкой диастереоселективностью ($dr = 1,7 : 1,0$) и приводила к образованию спирта **108** (рис. 28). На основе соединения **108** был получен бициклический кетон **109**, нашедший применение в синтезе акуамилиновых алкалоидов сколарисина К (**110**) и алстолактинина А (**111**), выделенных из тропического дерева *Alstonia scholaris* [54].

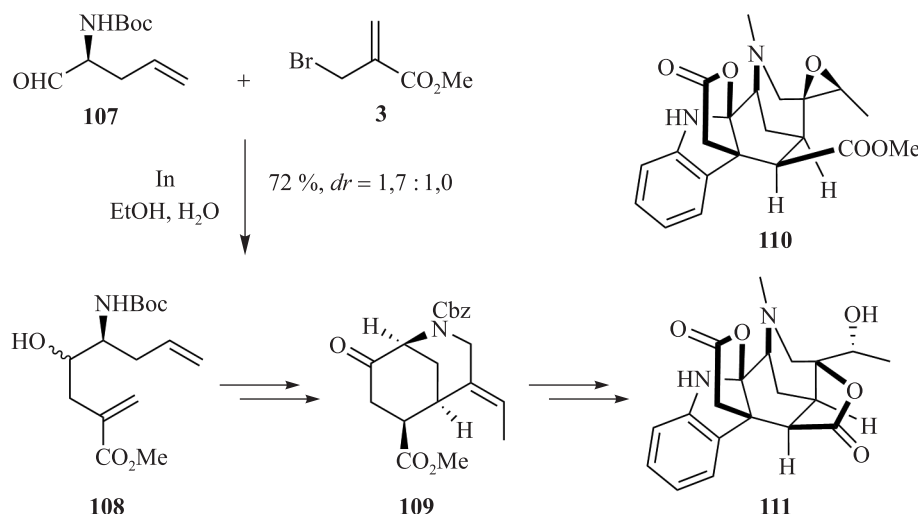


Рис. 28. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе сколарисина К (**110**) и алстолактинина А (**111**)

Fig. 28. Barbier allylation in the synthesis of scholarisine K (**110**) and alstolactine A (**111**)

Для построения углеродного скелета молекул производных псевдоаминовой кислоты, содержащих азидную метку (**112a** и **112b**), была использована реакция Барбье между аллилбромидом **8** и альдегидами **113a** и **113b** при действии индия в смеси ТГФ и H_2O как растворителя и дополнительной активации ультразвуком [55]. Ключевые спирты **114a** и **114b** были синтезированы с умеренным значением диастереоселективности и средним выходом (рис. 29).

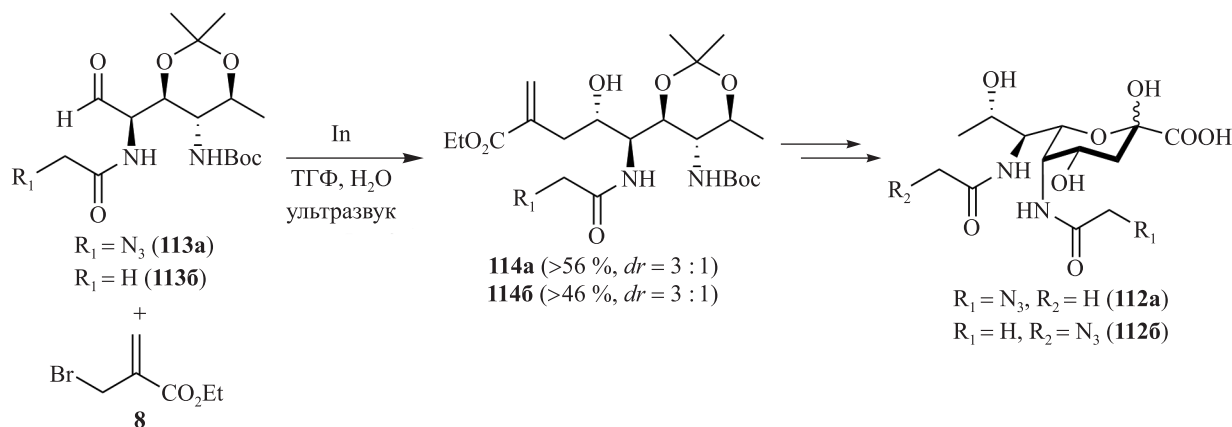


Рис. 29. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе азидных производных псевдоаминовой кислоты (**112a** и **112b**)

Fig. 29. Barbier allylation in the synthesis of azide derivatives of pseudaminic acid (**112a** and **112b**)

Псевдоаминовая кислота (Pse, **115**) является компонентом гликопротеинов и гликанов клеточной стенки многих патогенных бактерий. Например, трисахарид **116**, содержащий Pse-фрагмент, представляет собой гликан бактерии *Pseudomonas aeruginosa* [56]. При получении данных соединений на одной из стадий

синтеза применялась реакция аллилирования по Барбье между аминокальдегидом **117** и аллилбромидом **118** при действии индия с формированием в качестве мажорного продукта нецелевого *син*-диастереомера спирта **119** (рис. 30). Хроматографическое разделение диастереомеров соединения **119** сопровождалось последующим обращением конфигурации стереоцентра у нецелевого минорного стереоизомера.

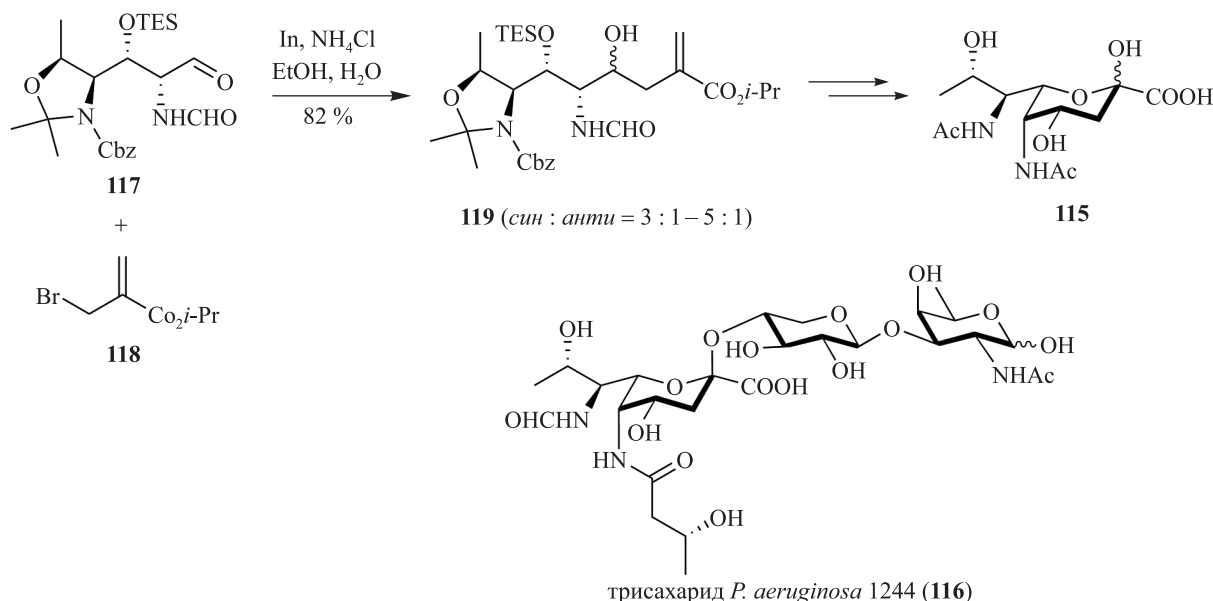


Рис. 30. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе Pse (**115**) и гликана бактерии *P. aeruginosa* (**116**)

Fig. 30. Barbier allylation in the synthesis of Pse (**115**) and *P. aeruginosa* glycan (**116**)

Реакции аллилирования по Барбье α,β -дигидроксизамещенных альдегидов

Одним из представителей α,β -дигидроксизамещенных альдегидов является (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегид (**120**), доступный из природного D-маннита. Примеров аллилирования данного альдегида 2-замещенными функционализированными аллилбромидом с высокой селективностью для дальнейшего применения в направленном синтезе природных и биоактивных соединений в литературе описано чрезвычайно мало [57–60].

Так, в ходе реакции аллилирования по Барбье альдегида **120** аллилбромидом **121** был получен спирт **122**, на основе которого синтезированы строительные блоки **123** и **124** цитотоксических лаулималидов (рис. 31) [60].

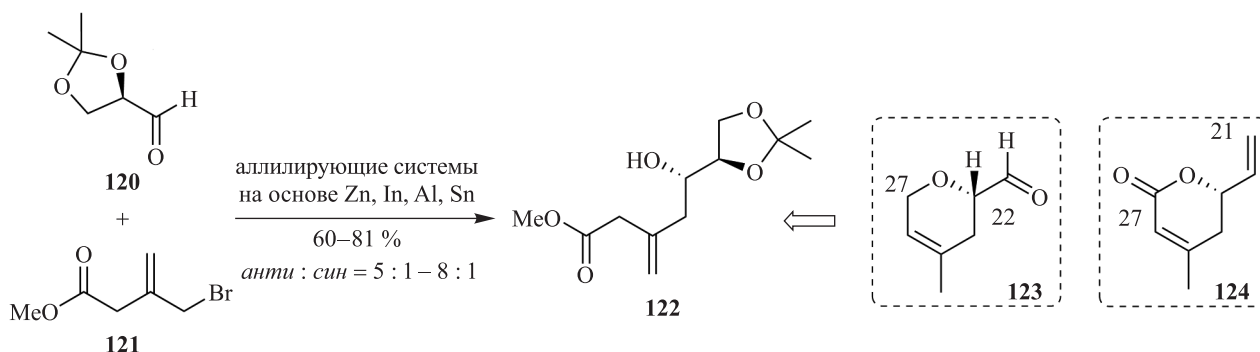


Рис. 31. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе строительного блока $C_{22}-C_{27}$ (**123**) и формальном синтезе строительного блока $C_{21}-C_{27}$ (**124**) лаулималидов

Fig. 31. Barbier allylation in the synthesis of the $C_{22}-C_{27}$ building block (**123**) and formal synthesis of the $C_{21}-C_{27}$ building block (**124**) of laulimalides

3-Дезокси-2-улозы (**125–127**), являющиеся аналогами естественных незаменимых кислот, востребованы в разнообразных биологических исследованиях [61]. Для их синтеза альдегиды **120**, **128** и **129** были введены в реакцию диастереоселективного аллилирования аллилбромидом **130** при действии индия в этаноле и активации ультразвуком (рис. 32). Во всех опытах полученные смеси диастереомеров разделяли с помощью колоночной хроматографии и использовали в схемах синтеза целевых улоз [61].

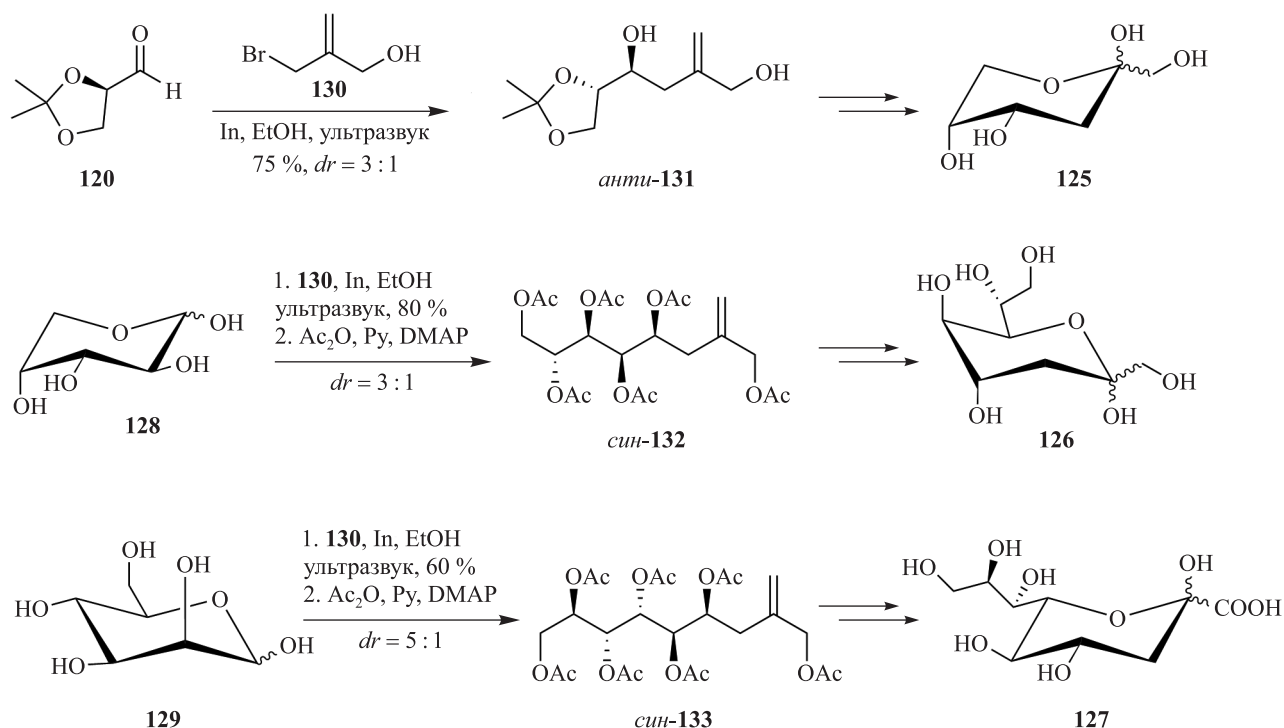


Рис. 32. Реакция аллилирования по Барбье альдегидов **120**, **128** и **129** для получения 3-дезоксид-2-улоз (**125–127**)

Fig. 32. Barbier allylation of aldehydes **120**, **128** and **129** furnishing 3-deoxy-2-uloses (**125–127**)

В альдегиде **120** изопропилиденовая защитная группа в α -положении к альдегидной функции действует как слабая хелатирующая группа, обеспечивая предпочтительное образование *анти*-продукта **131** согласно модели Фелкина – Ана (см. рис. 32) [61]. В свою очередь, аллилирование D-арабинозы (**128**) вследствие хелатирующего эффекта соседней гидроксильной группы приводило к получению в основном *син*-диастереомера спирта **132**. Аналогичным образом аллилирование D-маннозы (**129**) сопровождалось образованием *син*-диастереомера гомоаллилового спирта **133** (см. рис. 32). Полученные водорастворимые продукты аллилирования подвергали О-ацилированию для дальнейшего разделения диастереомеров методом колоночной хроматографии [61].

Альдегид **134** с помощью реакции аллилирования по Барбье аллилбромидом **135** был превращен в диастереомерные спирты **136**, разделенные хроматографически и использованные для получения уникальных тетразольных производных сиаловой кислоты (**137a** и **137b**) (рис. 33) [62].

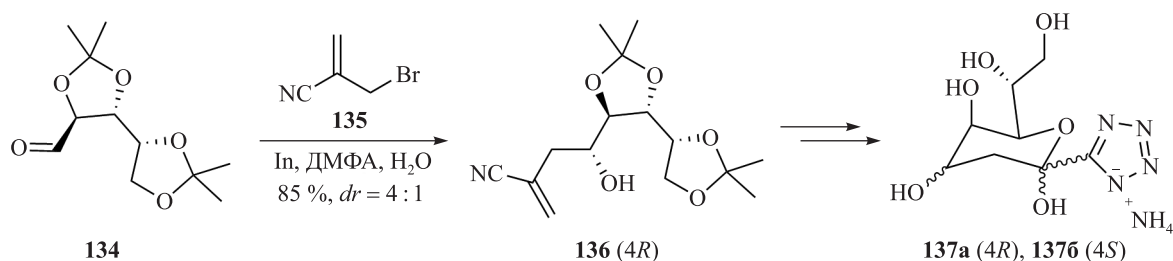


Рис. 33. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе производных сиаловой кислоты (**137a** и **137b**)

Fig. 33. Barbier allylation in the synthesis of sialic acid derivatives (**137a** and **137b**)

Диастереомерная смесь эфиров **138**, полученная при аллилировании альдегида **139** аллилбромидом **121**, была введена в реакцию внутримолекулярной лактонизации при действии карбоната натрия в метаноле с образованием смеси лактонов **140** и **141** (рис. 34). Полученные лактоны без осложнений разделены с помощью колоночной хроматографии. Для доказательства их структуры использована спектроскопия ЯМР, *син*-конфигурация хроматографически менее подвижного лактона **141** доказана методом NOESY [63; 64]. На основе *анти*-лактона **140** был получен ряд ценных природных соединений – феромон мучного хрущака (*Tenebrio molito*) (**142**) [64], феромон моли болиголова весеннего (*Lambdina*

athasaria) (**143**) [64], а также универсальный блок C_5-C_{14} амфидинолидов G и H (**144**) (см. рис. 34). На основе *син*-лактона **141** были получены строительный блок C_1-C_8 амфидинолидов C и F и их аналогов (**145**) [65], правый строительный блок $C_{20}-C_{26}$ (**146**) и блок $C_{15}-C_{19}$ (**147**) амфидинолидов (см. рис. 34) [66].

На основе гомоаллилового спирта **138** также были получены фрагменты ряда других цитотоксических макролактонов, а именно лаулималида (**148**) [63] и (–)-зампанонида (**149**) [67]. Дальнейшее аллилирование по Барбье альдегида **149** аллилбромидом **150** привело к синтезу фрагмента макроциклического цитотоксического лактона (–)-зампанонида (**151**) (см. рис. 34).

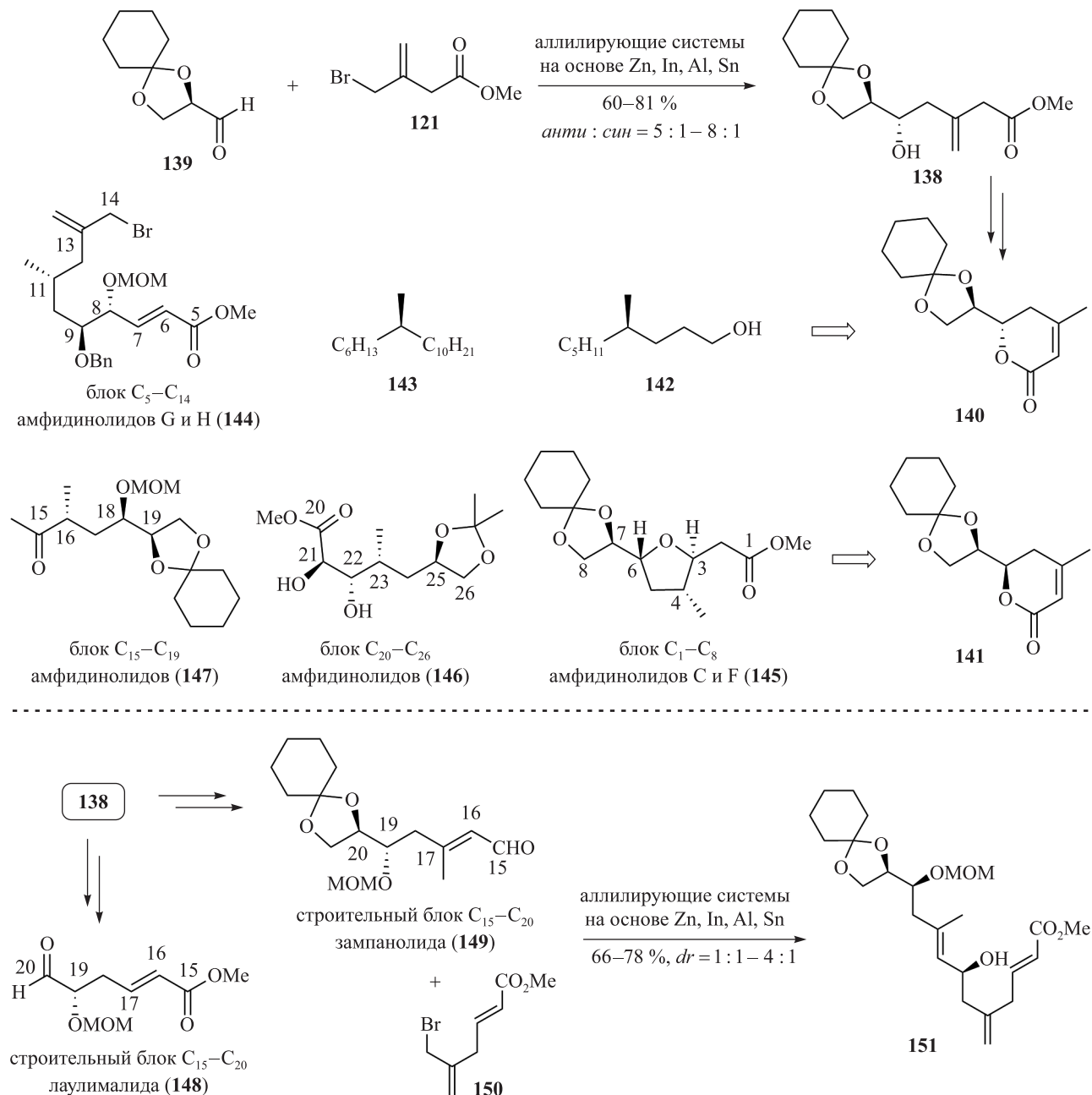


Рис. 34. Реакция аллилирования по Барбье в синтезе строительных блоков лаулималида (**148**), зампанонида (**149** и **151**) и амфидинолидов (**144**–**147**)

Fig. 34. Barbier allylation in the synthesis of the building blocks of laulimalide (**148**), zampanolide (**149** and **151**) and amphidinolides (**144**–**147**)

Разработана эффективная схема получения аминокарбосахаров за счет восстановительного элиминирования 5-деокси-5-галофуранозидов **152** и **153** в условиях реакции Бернета – Васселы, приводящего к синтезу хиральных 4-пентеналей, вовлекаемых в реакцию Нозаки – Хиямы – Киши при действии

хлорида хрома(II), сгенерированного из хлорида хрома(III) и марганца (рис. 35) [68]. Применение аллилбромида **8** привело к образованию промежуточного аминокарбосахара для получения лекарственного препарата «Тамифлю» (**154**). В случае использования аллилбромида **155** возможно получение 5 α -карба- α -D-глюкопиранозы (**156**) и 5 α -карба- β -D-глюкопиранозы (**157**) (см. рис. 35). Аминокарбосахара обладают глюкозидазной ингибирующей активностью и применяются в качестве противоопухолевых, антидиабетических и анти-ВИЧ-препаратов [68].

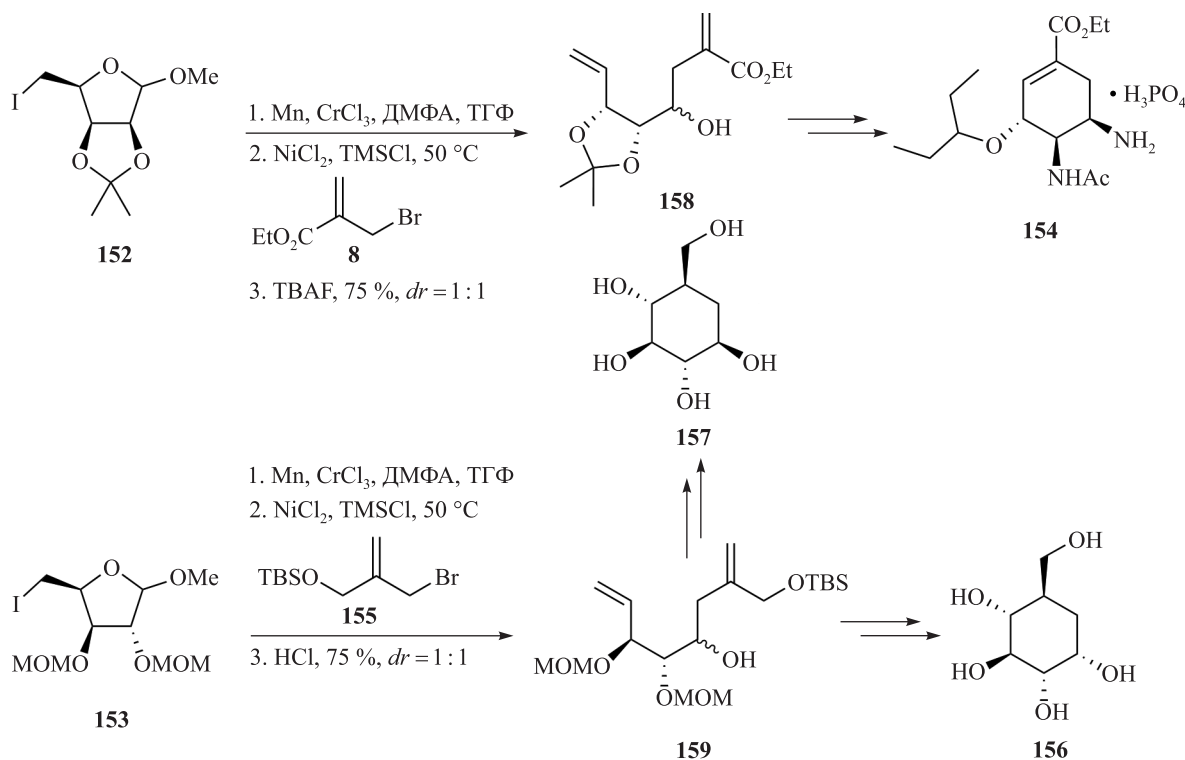


Рис. 35. Реакция Нозаки – Хиямы – Киши в синтезе карбосахаров с глюкозидазной ингибирующей активностью (**154**, **156** и **157**)

Fig. 35. Nozaki – Hiyama – Kishi reaction in the synthesis of carbosugars with glucosidase inhibitory activity (**154**, **156** and **157**)

Заключение

Высокий синтетический потенциал 2-замещенных функционализированных аллилгалогенидов отражается в их широком применении в синтезе природных и биологически активных соединений за счет возможности реализации трансформации как при участии атома галогена в реакциях с нуклеофильными и электрофильными реагентами, так и при участии двойной связи, а также других присутствующих реакционных центров и функциональных групп. Следует отметить, однако, что в большинстве подобных примеров используются достаточно простые по структуре 2-замещенные аллилбромиды, не содержащие высокоактивных функциональных групп (карбонильной или сложноэфирной). Вероятно, это обстоятельство связано с ограниченностью методов получения аллилбромидов вследствие их многостадийности и недостаточной универсальности, а также низкого общего выхода.

Таким образом, значительный научный и практический интерес представляют получение новых функционализированных 2-замещенных аллилбромидов и металлоорганических реагентов на их основе в условиях реакции Барбье и дальнейшее использование полученных реагентов в направленном синтезе поликетидов, изопреноидов, гетероциклических соединений и многих других биологически активных соединений и их ключевых фрагментов.

Сокращения и обозначения

Ac – ацетил; Ac₂O – уксусный ангидрид; Ad – адамантил; Bn – бензил; Boc – *tert*-бутоксикарбонил; BTS – бензотриазол; *t*-Bu – *tert*-бутил; Bz – бензоил; Cbz – бензилоксикарбонил; dba – дибензальацетон; DMAP – N,N-диметил-4-аминопиридин; *dr* – соотношение диастереомеров; *ee* – энантиомерный избыток; *er* – соотношение энантиомеров; Et – этил; EtOAc – этилацетат; Me – метил; MEM – метоксиэтоксиметил;

МОМ – метоксиметил; РМВ – *пара*-метоксибензил; *i*-Pr – изопропил; Ph – фенил; Py – пиридин; SEM – 2-(триметилсилил)этоксиметил; ТВАФ – тетрабутиламмонийфторид; ТВАИ – тетрабутиламмоний-иодид; TBS – *трет*-бутилдиметилсилил; TBDPS – *трет*-бутилдифенилсилил; TES – триэтилсилан; ТФА – трифторуксусная кислота; TIPS – триизопропилсилил; TMS – триметилсилил; Ts – *n*-толуолсульфонил; TsOH – *n*-толуолсульфонокислота; ДМФА – диметилформамид; ТГФ – тетрагидрофуран.

Библиографические ссылки

1. Haym I, Brimble MA. The Kulinkovich hydroxycyclopropanation reaction in natural product synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012;10(38):7649–7665. DOI: 10.1039/C2OB26082D.
2. Cai X, Liang W, Dai M. Total syntheses via cyclopropanols. *Tetrahedron*. 2019;75(2):193–208. DOI: 10.1016/j.tet.2018.11.026.
3. Masiuk US, Kozyrkov YuYu, Mineyeva IV. Synthesis of α,β -unsaturated aldehydes with an (*E*)-trisubstituted double bond via ring opening of cyclopropanols. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2021;57(10):1563–1574. DOI: 10.1134/S1070428021100018.
4. Masiuk US, Mineyeva IV, Kananovich DG. Highly diastereoselective chelation-controlled 1,3-*anti*-allylation of (*S*)-3-(methoxymethyl)hexanal enabled by hydrate of scandium triflate. *Symmetry*. 2021;13(3):470. DOI: 10.3390/sym13030470.
5. Masiuk US, Faleirov YaV, Kananovich DG, Mineyeva IV. Stereodivergent assembly of 2,6-*cis*- and -*trans*-tetrahydropyrans via base-mediated oxa-Michael cyclization: the key role of the TMEDA additive. *The Journal of Organic Chemistry*. 2023;88(1):355–370. DOI: 10.1021/acs.joc.2c02382.
6. Yamamoto Y, Asao N. Selective reactions using allylic metals. *Chemical Reviews*. 1993;93(6):2207–2293. DOI: 10.1021/cr00022a010.
7. Li C-J. Aqueous Barbier – Grignard type reaction: scope, mechanism, and synthetic applications. *Tetrahedron*. 1996;52(16):5643–5668. DOI: 10.1016/0040-4020(95)01056-4.
8. Postigo A, Nudelman NS. Synthetically useful metal-mediated radical transformations in water and aqueous media. *Coordination Chemistry Reviews*. 2011;255(23–24):2991–3030. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.07.015.
9. Mondal B, Roy UK. Making and breaking of Zn – C bonds in the cases of allyl and propargyl organozincs. *Tetrahedron*. 2021;90:132169. DOI: 10.1016/j.tet.2021.132169.
10. Petrides S, Georgiades SN. Stereocontrolled Barbier reactions for generation of homoallylic alcohols: new applications in the synthesis of natural products. *Trends in Organic Chemistry* [Internet]. 2022 [cited 2026 January 10];23:1–32. Available from: https://www.researchgate.net/publication/369305661_Stereocontrolled_Barbier_reactions_for_generation_of_homoallylic_alcohols_New_applications_in_the_synthesis_of_natural_products#full-text.
11. Mushtaq A, Zahoor AF, Ahmad MN, Khan SG, Akhter N, Nazeer U, et al. Accessing the synthesis of natural products and their analogues enabled by the Barbier reaction: a review. *RSC Advances*. 2024;14(45):33536–33567. DOI: 10.1039/D4RA05646A.
12. Zhang N, Samanta SR, Rosen BM, Percec V. Single electron transfer in radical ion and radical-mediated organic, materials and polymer synthesis. *Chemical Reviews*. 2014;114(11):5848–5958. DOI: 10.1021/cr400689s.
13. Domini CE, Álvarez MB, Silvestri GF, Cravotto G, Cintas P. Merging metallic catalysts and sonication: a periodic table overview. *Catalysts*. 2017;7(4):121. DOI: 10.3390/catal7040121.
14. Podlech J, Maier TC. Indium in organic synthesis. *Synthesis*. 2003;2003(5):633–655. DOI: 10.1055/s-2003-38064.
15. Ma K, Yin X, Dai M. Total syntheses of bisdehydroneostemoninine and bisdehydrostemoninine by catalytic carbonylative spirocyclization. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;57(46):15209–15212. DOI: 10.1002/anie.201809114.
16. Baranov MS, Kaskova ZM, Gritchenko R, Postikova SG, Ivashkin PE, Kislukhin AA, et al. Synthesis of panal terpenoid core. *Synlett*. 2017;28(5):583–588. DOI: 10.1055/s-0036-1588104.
17. Takamura H, Kikuchi T, Endo N, Fukuda Y, Kadota I. Total synthesis of sarcophytonolide H and isosarcophytonolide D: structural revision of isosarcophytonolide D and structure – antifouling activity relationship of sarcophytonolide H. *Organic Letters*. 2016;18(9):2110–2113. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00737.
18. Takamura H, Kikuchi T, Iwamoto K, Nakao E, Harada N, Otsu T, et al. Unified total synthesis, stereostructural elucidation, and biological evaluation of sarcophytonolides. *The Journal of Organic Chemistry*. 2018;83(18):11028–11056. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01634.
19. Carrère A, Turban S, Provost N, Caliez A, Lamarche G, Zanirato G, et al. Juniperanol: first total synthesis and evaluation in type 2 diabetes disease. *Bioorganic Chemistry*. 2019;92:103243. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103243.
20. Green AP, Hardy S, Lee ATL, Thomas EJ. Total synthesis of 7-*des*-O-pivaloyl-7-O-benzylbryostatin 10. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2017;15(44):9497–9526. DOI: 10.1039/C7OB02129A.
21. Gallego-Jara J, Lozano-Terol G, Sola-Martínez RA, Cánovas-Díaz M, de Diego Puente T. A compressive review about Taxol®: history and future challenges. *Molecules*. 2020;25(24):5986. DOI: 10.3390/molecules25245986.
22. Liu W, Patouret R, Barluenga S, Plank M, Loewith R, Winssinger N. Identification of a covalent importin-5 inhibitor, goyazensolide, from a collective synthesis of furanoheliosolides. *ACS Central Science*. 2021;7(6):954–962. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00056.
23. Yokokawa H, Ishizawa S, Saito K, Meguro Y, Kuwahara S, Enomoto M. Total synthesis of aculenes B and D. *European Journal of Organic Chemistry*. 2023;26(6):e202201482. DOI: 10.1002/ejoc.202201482.
24. He H-W, Chi Y, Chen C-Y, Wang F-Y, Wang J-X, Xu D, et al. Synthesis and structure – activity relationship studies of nicotianolactone analogues as anti-TMV agents. *Synthesis*. 2022;54(16):3642–3650. DOI: 10.1055/a-1814-9637.
25. Hubert JG, Furkert DP, Brimble MA. Preparation of *cis*- γ -hydroxycarvone derivatives for synthesis of sesterterpenoid natural products: total synthesis of phorbol A. *The Journal of Organic Chemistry*. 2015;80(4):2231–2239. DOI: 10.1021/jo502748s.
26. Zhang W, Yao H, Yu J, Zhang Z, Tong R. Total syntheses of sesterterpenoid anellones A and B, and phorbadiolone. *Angewandte Chemie International Edition*. 2017;56(17):4787–4791. DOI: 10.1002/anie.201701879.
27. Gandamana DA, Wang B, Tejo C, Bolte B, Gagosz F, Chiba S. Alkyl ethers as traceless hydride donors in Brønsted acid catalyzed intramolecular hydrogen atom transfer. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;57(21):6181–6185. DOI: 10.1002/anie.201801953.

28. Manoni F, Rumo C, Li L, Harran PG. Unconventional fragment usage enables a concise total synthesis of (–)-callyspongiolide. *Journal of the American Chemical Society*. 2018;140(4):1280–1284. DOI: 10.1021/jacs.7b13591.
29. Kargbo RB, Cook GR. Stereoselective indium-mediated allylation reactions. *Current Organic Chemistry*. 2007;11(15):1287–1309. DOI: 10.2174/138527207782023139.
30. Wang L, Zhang K, Wang Y, Li W, Chen M, Zhang J. Enantioselective synthesis of isoxazolines enabled by palladium-catalyzed carboetherification of alkenyl oximes. *Angewandte Chemie International Edition*. 2020;59(11):4421–4427. DOI: 10.1002/anie.201912408.
31. Imai T, Nishida S. A mild and convenient Barbier-type allylation of aldehydes to homoallylic alcohols via iodide ion promoted stannylation of allylic bromides and chlorides with tin(II) chloride. *Synthesis*. 1993;1993(4):395–399. DOI: 10.1055/s-1993-25871.
32. Houllémare D, Outurquin F, Paulmier C. Synthesis of homoallylic (but-3-en-1-yl) alcohols from aldehydes with allylic chlorides, tin(II) chloride and potassium iodide in water. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1997;26(11):1629–1636. DOI: 10.1039/A608487G.
33. Campbell CD, Greenaway RL, Holton OT, Walker PR, Chapman HA, Russell CA, et al. Ynamide carbopalladation: a flexible route to mono-, bi- and tricyclic azacycles. *Chemistry – A European Journal*. 2015;21(36):12627–12639. DOI: 10.1002/chem.201501710.
34. Hu X, Musacchio AJ, Shen X, Tao Y, Maimone TJ. Allylative approaches to the synthesis of complex guaianolide sesquiterpenes from Apiaceae and Asteraceae. *Journal of the American Chemical Society*. 2019;141(37):14904–14915. DOI: 10.1021/jacs.9b08001.
35. Feng J, Lei X, Guo Z, Tang Y. Total synthesis of homodimericin A. *Angewandte Chemie International Edition*. 2017;56(27):7895–7899. DOI: 10.1002/anie.201702893.
36. Joung S, Kim R, Lee H-Y. Total synthesis of (–)-phorbaketal A. *Organic Letters*. 2017;19(14):3903–3906. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01797.
37. Zhang Y, Guo Q, Sun X, Lu J, Cao Y, Pu Q, et al. Total synthesis of bryostatin 8 using an organosilane-based strategy. *Angewandte Chemie International Edition*. 2018;57(4):942–946. DOI: 10.1002/anie.201711452.
38. Maguire RJ, Mulzer J, Bats JW. 1,4-Asymmetric induction in the Nozaki – Hiyama reaction. *Tetrahedron Letters*. 1996;37(31):5487–5490. DOI: 10.1016/0040-4039(96)01161-6.
39. Maguire RJ, Mulzer J, Bats JW. 1,4-Asymmetric induction in the chromium(II)- and indium-mediated coupling of allyl bromides to aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*. 1996;61(20):6936–6940. DOI: 10.1021/jo960986o.
40. Hargaden GC, McManus HA, Cozzi PG, Guiry PJ. The application of bis(oxazoline) ligands in the catalytic enantioselective methallylation of aldehydes. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2007;5(5):763–766. DOI: 10.1039/B618516A.
41. Zhang Z, Huang J, Ma B, Kishi Y. Further improvement on sulfonamide-based ligand for catalytic asymmetric 2-haloallylation and allylation. *Organic Letters*. 2008;10(14):3073–3076. DOI: 10.1021/ol801093p.
42. Deng Q-H, Wadepohl H, Gade LH. The synthesis of a new class of chiral pincer ligands and their applications in enantioselective catalytic fluorinations and the Nozaki – Hiyama – Kishi reaction. *Chemistry – A European Journal*. 2011;17(52):14922–14928. DOI: 10.1002/chem.201102375.
43. Nagata A, Akagi Y, Masoud SS, Yamanaka M, Kittaka A, Uesugi M, et al. Stereoselective synthesis of four calcitriol lactone diastereomers at C23 and C25. *The Journal of Organic Chemistry*. 2019;84(12):7630–7641. DOI: 10.1021/acs.joc.9b00403.
44. Inoue M, Suzuki T, Nakada M. Asymmetric catalysis of Nozaki – Hiyama allylation and methallylation with a new tridentate bis(oxazolonyl)carbazole ligand. *Journal of the American Chemical Society*. 2003;125(5):1140–1141. DOI: 10.1021/ja021243p.
45. Zhu S, Wu Y. Synthesis and configuration of neomaclafungin A. *Chemistry – An Asian Journal*. 2017;12(17):2211–2215. DOI: 10.1002/asia.201700950.
46. Kim JH, Kim I, Song Y, Kim MJ, Kim S. Asymmetric total synthesis of (+)-neooxazolomycin using a chirality-transfer strategy. *Angewandte Chemie International Edition*. 2019;58(32):11018–11022. DOI: 10.1002/anie.201906158.
47. Ota K, Miyaoka H. Total synthesis of marine sesquiterpenoid sinularianin B and 8-episinularianin B. *Heterocycles*. 2015;90(1):442–461. DOI: 10.3987/COM-14-S(K)42.
48. Green AP, Hardy S, Thomas EJ. Synthetic approaches to the C11–C27 fragments of bryostatins. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2017;15(44):9475–9496. DOI: 10.1039/C7OB02127E.
49. Kwon MS, Sim SH, Chung YK, Lee E. Synthetic studies on soft coral norcembranolides: total synthesis of (+)-10-epigyrosanolide E. *Tetrahedron*. 2011;67(52):10179–10185. DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.011.
50. Kimura K, Usuki T. Synthesis of (1Z)-deacylnicin. *Tetrahedron Letters*. 2022;107:154102. DOI: 10.1016/j.tetlet.2022.154102.
51. Hu X, Xu S, Maimone TJ. A double allylation strategy for gram-scale guaianolide production: total synthesis of (+)-mikanokryptin. *Angewandte Chemie International Edition*. 2017;56(6):1624–1628. DOI: 10.1002/anie.201611078.
52. Hanessian S, Park H, Yang R-Y. Zinc-mediated allylation of N-protected α -amino aldehydes in aqueous solution. Stereoselective synthesis of Phe-Phe hydroxyethylene dipeptide isosteres. *Synlett*. 1997;1997(4):351–352. DOI: 10.1055/s-1997-803.
53. Steurer S, Podlech J. Indium-induced addition of bromomethylacrylates to phthaloyl-protected amino aldehydes. *Synthesis*. 2002;2002(7):945–950. DOI: 10.1055/s-2002-28503.
54. Wang D, Hou M, Ji Y, Gao S. Total synthesis of scholarisine K and alstolactone A. *Organic Letters*. 2017;19(7):1922–1925. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00722.
55. Vibhute AM, Tamai H, Logvinuk D, Jones PG, Fridman M, Werz DB. Azide-functionalized derivatives of the virulence-associated sugar pseudaminic acid: chiral pool synthesis and labeling of bacteria. *Chemistry – A European Journal*. 2021;27(41):10595–10600. DOI: 10.1002/chem.202100443.
56. Liu H, Zhang Y, Wei R, Andolina G, Li X. Total synthesis of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan via *de novo* synthesis of pseudaminic acid. *Journal of the American Chemical Society*. 2017;139(38):13420–13428. DOI: 10.1021/jacs.7b06055.
57. Pan C-F, Zhang Z-H, Sun G-J, Wang Z-Y. Concise symmetric synthesis of (5R)-6-hydroxy-3,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane derivatives. *Organic Letters*. 2004;6(18):3059–3061. DOI: 10.1021/ol049008u.
58. Moral JA, Moon S-J, Rodriguez-Torres S, Minehan TG. A sequential indium-mediated aldehyde allylation/palladium-catalyzed cross-coupling reaction in the synthesis of 2-deoxy- β -C-aryl glycosides. *Organic Letters*. 2009;11(16):3734–3737. DOI: 10.1021/ol901353f.
59. Dhanjee H, Minehan TG. Indium-mediated allylation of aldehydes, ketones and sulfonimines with 2-(alkoxy)allyl bromides. *Tetrahedron Letters*. 2010;51(42):5609–5612. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.08.064.
60. Mineyeva IV. Synthesis of (2S)-4-methyl- and (2S)-4-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-carbaldehydes as precursors to C22–C27 fragments of fijianolides and their synthetic analogs. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018;54(9):1341–1349. DOI: 10.1134/S1070428018090130.

61. Gintner M, Denner C, Schmölzer C, Fischer M, Frühauf P, Kählig H, et al. Synthesis of 3-deoxy-2-uloses via the indium-mediated allylation reaction. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly*. 2019;150(5):849–860. DOI: 10.1007/s00706-019-02438-y.
62. Riedl B, Schmid W. A concise route to access C-glycosidic tetrazolyl analogues of Kdo as bioisosteres. *Carbohydrate Research*. 2018;456:30–34. DOI: 10.1016/j.carres.2017.12.006.
63. Mineyeva IV. Allylation of (*R*)-2,3-O-cyclohexylideneglyceraldehyde with methyl 3-(bromomethyl)but-3-enoate. Methyl 3-((2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-2-hydroxyethyl)but-3-enoate as a convenient universal building block for the synthesis of key fragments of bioactive compounds. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2019;55(8):1112–1123. DOI: 10.1134/S1070428019080098.
64. Mineyeva IV. Synthesis of the mealworm *Tenebrio molitor* L. pheromone. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2020;56(6):994–1000. DOI: 10.1134/S1070428020060056.
65. Varanchuk VV, Mineyeva IV. Allylation of (*R*)-2,3-O-cyclohexylideneglyceraldehyde with 2-substituted allylstannanes. Application in the synthesis of natural compounds. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2025;61(4):602–615. DOI: 10.1134/S1070428025600792.
66. Mineyeva IV. Synthesis of principal building blocks of amphidinolides of the G and H families. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2025;61(4):587–601. DOI: 10.1134/S1070428025600809.
67. Минеева ИВ. Применение метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноата в реакциях аллилирования альдегидов различного структурного типа. В: Ивашкевич ОА, Воробьева ТН, Артемьев МВ, Аршанский ЕЯ, Василевская ЕИ, Кунцевич ЗС и др., редакторы. *Свиридовские чтения. Выпуск 21*. Минск: СтройМедиаПроект; 2025. с. 96–115.
68. Kumar BS, Mishra GP, Rao BV. Synthesis of some carbahexopyranoses using Mn/CrCl₃ mediated domino reactions and ring closing metathesis. *Tetrahedron*. 2016;72(15):1838–1849. DOI: 10.1016/j.tet.2016.02.044.

Получена 28.01.2026 / исправлена 05.02.2026 / принята 07.02.2026.
Received 28.01.2026 / revised 05.02.2026 / accepted 07.02.2026.