

На правах рукописи

ИГНАТИШИНА МАРИЯ ГЕННАДИЕВНА



**СТЕРЕОДИВЕРГЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИЙ
Pd-КАТАЛИЗИРУЕМОГО КРОСС-СОЧЕТАНИЯ 2-БРОМ-1,3-ДИЕНОВ
С АЛКИНАМИ И БОРОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа 2023

Работа выполнена на кафедре «Биохимия и технология микробиологических производств» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

Научный руководитель: **Зорин Владимир Викторович**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Дьяконов Владимир Анатольевич**
доктор химических наук, профессор РАН
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук / ведущий научный сотрудник, руководитель Группы 25 «Лаборатория металлоорганического синтеза и катализа»

Махмудиярова Наталия Наильевна
доктор химических наук
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук / старший научный сотрудник лаборатории гетероатомных соединений №11

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа

Защита диссертационной работы состоится «19» июня 2023 г. в 12:30 на заседании диссертационного совета 24.2.428.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Реакции кросс-сочетания с участием винилгалогенидов, катализируемые переходными металлами (Сузуки-Мияура, Негиши, Соногашира, Кумада, Стилле и др.), в настоящее время являются одним из наиболее эффективных методов создания углерод-углеродной связи в синтезе множества непредельных соединений. Одним из основных достоинств этого подхода является надежная стереоспецифичность этих реакций, обусловленная сохранением конфигурации исходного винилгалогенида на стадии окислительного присоединения и на протяжении всего каталитического цикла. Нарушение стереоселективности наблюдается редко и в основном связано с частичной изомеризацией *Z*-винилгалогенидов и псевдогалогенидов с образованием более термодинамически стабильных *E*-олефинов.

В стереонаправленном синтезе биологически активных веществ получение индивидуальных *E*- и *Z*-винилгалогенидов (псевдогалогенидов) обычно представляет отдельную сложную и трудоемкую задачу. В настоящее время в литературе отсутствуют стереодивергентные методы в реакциях кросс-сочетания с использованием единственного изомера исходных винилгалогенидов для получения отдельных *E*- и *Z*-изомерных непредельных продуктов.

Ранее нас заинтересовала уникальная реакционная способность 2-галоген-1,3-диенов в реакциях кросс-сочетания. Благодаря наличию сопряженной π -системы и нахождению галогена одновременно в винильном и аллильном положении диеновой системы, сохранение конфигурации исходного винилгалогенида в зависимости от условий проведения реакций кросс-сочетания может не являться обязательным. Создание методов управления стереохимическим результатом реакций кросс-сочетания (сохранение или инверсия конфигурации) с участием подобных винилгалогенидов крайне актуально и может быть эффективно использовано для стереоселективного получения ценных непредельных соединений, π -сопряженных полимеров, хромофоров, дендраленов, а также полезных диеновых компонентов в реакции Дильса-Альдера. Настоящая диссертационная работа направлена на разработку новых стереодивергентных методов в наиболее востребованных реакциях кросс-сочетания Соногашира и Сузуки, обладающих высоким синтетическим потенциалом.

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-33-90106.

Степень разработанности темы исследования

Заявленная в диссертации тема по разработке стереодивергентных подходов к синтезу непредельных соединений с использованием реакций кросс-сочетания Соногашира и Сузуки до настоящего времени не была изучена. В большинстве случаев наблюдается сохранение конфигурации в данных реакциях, хотя сообщалось о частичной изомеризации *Z*-виниловых

электрофилов с образованием более термодинамически стабильных *E*-олефинов. Pd-катализируемое кросс-сочетание винилбромидов с цинкорганическими соединениями по реакции Негиши протекало с чистой стереоинверсией бром-несущей C=C связи в присутствии PdCl₂(DPEphos), но влияние растворителя не было исследовано. Управление стереохимическим результатом реакций кросс-сочетания позволяет расширить их синтетический потенциал.

Целью работы является разработка эффективных стереодивергентных методов синтеза непределных соединений (с сохранением или инверсией конфигурации) с использованием реакций Pd-катализируемого сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми кислотами.

Исходя из поставленной цели, в работе решались следующие задачи:

- стереоселективный синтез α -галогензамещенных α,β -непределных альдегидов;
- разработка методов синтеза стереохимически чистых 2-галоген-1,3-диенов на основе олефинирования α -галогензамещенных α,β -непределных альдегидов по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу и Виттигу;
- разработка стереодивергентного синтеза 2-алкинил-бута-1,3-диенов с использованием реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса;
- разработка стереодивергентного синтеза тризамещенных алкенов на основе сохранения или инверсии в реакции кросс-сочетания Сузуки 2-бром-1,3-диенов с бороновыми кислотами;
- исследование механизма инверсии в реакциях кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов.

Научная новизна

На основе последовательного осуществления реакций галогенирования/дегидрогалогенирования сопряженных альдегидов с образованием α -галогензамещенных α,β -непределных альдегидов и последующим их олефинированием по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу) разработаны стереоселективные методы синтеза 2-галоген-1,3-диенов.

Впервые разработан метод стереодивергентного синтеза 2-алкинил-бута-1,3-диенов на основе реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса. Показано, что путем изменения последовательности кросс-сочетания Соногашира и олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу 2-бромзамещенных α,β -непределных альдегидов образуются (2*E*,4*Z*)- или (2*E*,4*E*)-2-алкинил-бута-1,3-диены с сохранением или почти полной инверсией конфигурации двойной связи.

Разработан стереодивергентный синтез тризамещенных алкенов на основе кросс-сочетания Сузуки 2-бром-1,3-диенов с бороновыми кислотами в зависимости от полярности используемого растворителя. Установлено, что в толуоле образуются непределные соединения с сохранением конфигурации и диастереоселективностью до >99:1 dr, тогда как в ДМА/CH₃CN реакция Сузуки протекает с образованием продуктов инверсии с диастереоселективностью до 98:2 dr.

В результате детального исследования влияния полярности растворителя в реакциях кросс-сочетания установлена высокая корреляция между диэлектрической проницаемостью растворителей и диастереоселективностью, которая в основном определяется общей полярностью среды, а не природой функциональных групп конкретных растворителей.

Предложен вероятный механизм инверсии в реакциях кросс-сочетания через заряженные цвиттерионные и катионные палладиевые интермедиаты.

Теоретическая значимость работы

Созданы эффективные методы стереонаправленного синтеза ключевых структурных блоков π -сопряженных полимеров, хромофоров, дендраленов, а также синтетически важных диеновых компонентов в реакции Дильса-Альдера.

Практическая значимость работы

Разработан эффективный метод получения (2*E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата – ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия и антагониста аденозиновых рецепторов A1. Результаты научных исследований могут быть использованы в учебном процессе при изучении стереоселективного синтеза непредельных соединений в вузах по дисциплине «Теоретические основы синтеза биологически активных веществ».

Методология и методы исследования

Структура и чистота синтезированных соединений подтверждена ГЖХ-анализом, данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. 4*E* и 4*Z*-конфигурация полученных соединений определена с помощью двумерных методов корреляционной ЯМР-спектроскопии (NOESY, COSY, HMBC, HSQS).

Положения, выносимые на защиту

- Стереоселективный синтез α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов;
- Синтез стереохимически чистых 2-галоген-1,3-диенов на основе олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу / Виттигу α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов;
- Синтез (2*E*,4*Z*)-2-алкинил-бута-1,3-диенов на основе one-pot последовательности кросс-сочетания Соногашира и олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу);
- Синтез (2*E*,4*E*)-2-алкинил-бута-1,3-диенов на основе изменения последовательности реакций олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу) с образованием 2-бром-1,3-диенов и кросс-сочетания Соногашира;
- Стереодивергентный синтез тризамещенных алкенов на основе кросс-сочетания Сузуки 2-бром-1,3-диенов с бороновыми кислотами в зависимости от полярности используемого растворителя;
- Исследование механизма инверсии в реакциях кросс-сочетания.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные в работе результаты и выводы, сделанные на их основе, доказаны с использованием синтетических исследований и современных физико-химических методов анализа (^1H - и ^{13}C -ЯМР и ГХ-МС). Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Международной конференции, посвященной 90-летию начала добычи первой башкирской нефти (Уфа, 2022); VI Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (Ставрополь, 2022); Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020); VIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2019); XXXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2019).

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 120 наименований. Материал диссертации изложен на 116 страницах, содержит 58 рисунков, 15 схем и 3 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследований, показана научная новизна и практическая значимость работы. **В первой главе** диссертации (литературный обзор) представлен анализ литературных данных по стереоселективным методам синтеза практически важных соединений на основе реакций сочетания Соногашира, Хека, Сузуки-Мияура и Стилле. **Во второй главе** (обсуждение результатов) детально описаны исследования по разработке стереоселективных методов синтеза исходных α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов и 2-галоген-1,3-диенов, стереодивергентных методов синтеза непредельных соединений с использованием реакций Pd-катализируемого сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми кислотами. **В третьей главе** (экспериментальная часть) представлены методики синтеза непредельных соединений и их физико-химические характеристики.

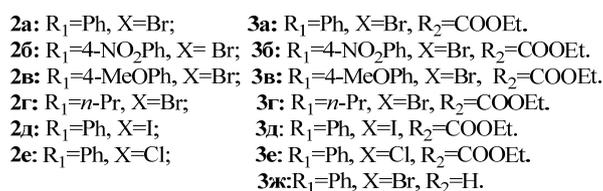
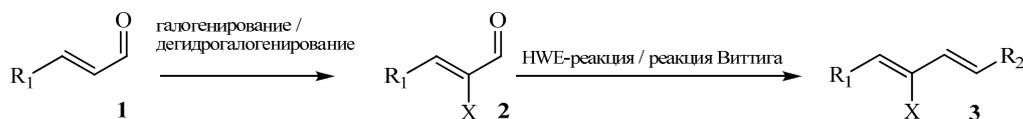
1 Синтез стереохимически чистых 2-галоген-1,3-диенов

В качестве электрофильных партнёров кросс-сочетания с успехом используются винилбромиды, винилиодиды и даже малореакционноспособные винилхлориды с терминальными галогеналкенильными группировками. В отличие от подобных винилгалогенидов известно ограниченное количество примеров использования 2-галоген-1,3-диенов в реакциях кросс-сочетания.

Нами разработан эффективный подход к синтезу 2-галоген-1,3-диенов **3** на основе галогенирования/дегидрогалогенирования сопряженных альдегидов **1**

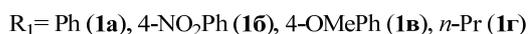
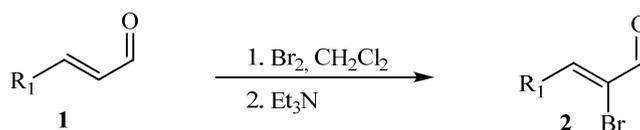
с получением соответствующих α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов **2** и последующим их олефинированием по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу / Виттигу (Схема 1).

Схема 1



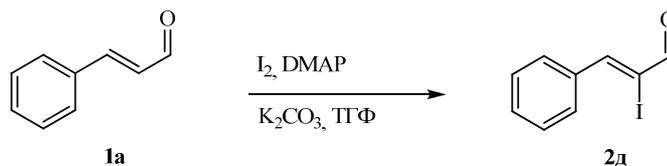
Бромирование доступного коричневого альдегида **1a** молекулярным бромом и последующее дегидробромирование под действием триэтиламина дает смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров 2-бром-3-фенилпроп-2-енала (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация при комнатной температуре приводит к исключительному образованию более термодинамически устойчивого (*Z*)-изомера **2a** с 81% выходом. Таким же образом были синтезированы (*2Z*)-2-бром-3-арилпроп-2-енали, содержащие электроноакцепторные (NO₂, **2б**) и электронодонорные (OMe, **2в**) группы в *para*-положении фенильного кольца с выходами 62 и 84%, соответственно. Бромирование (*E*)-гекс-2-енала **1г** в аналогичных условиях также протекало без затруднений и проводило к образованию стереохимически чистого (*2Z*)-2-бромгекс-2-енала **2г** с выходом 63 % (Схема 2).

Схема 2

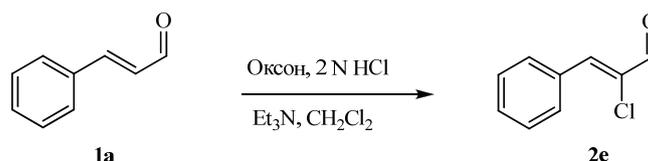


Взаимодействие коричневого альдегида **1a** с молекулярным иодом в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве нуклеофильного катализатора приводит к (*2Z*)-2-иод-3-фенилпроп-2-еналу **2д** с выходом 77 % (Схема 3).

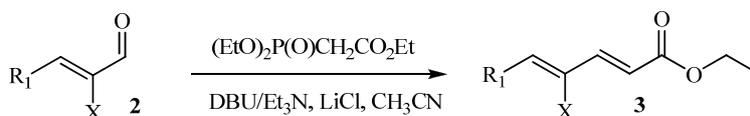
Схема 3



Хлорирование коричневого альдегида **1a** в растворе HCl под действием оксона (пероксимоносульфата калия: 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) в качестве окислителя в дихлорметане приводит к образованию (*Z*)-изомера 2-хлорциннамальдегида **2е** с выходом 54%.

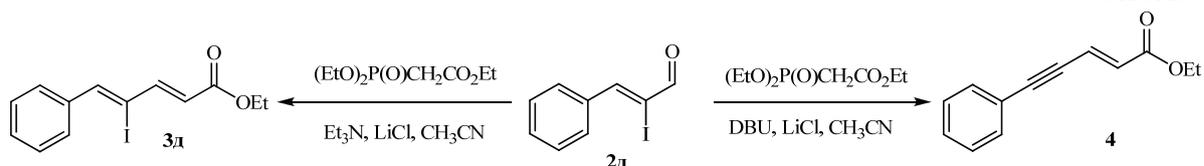


Олефинирование по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу полученных альдегидов **2а-в**, **2е** триэтилфосфоацетатом в стандартных условиях Масамунэ-Руш (1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или Et₃N, LiCl) протекает (*E*)-стереоспецифично с образованием 2-галоген-1,3-диенов **3а-в**, **3е** с высокими выходами (78-95%) (Схема 5).



R₁ = Ph (**2а**), R₁ = 4-NO₂Ph (**2б**), R₁ = 4-MeOPh (**2в**) X = Br;
R₁ = Ph, X = Cl (**2е**)

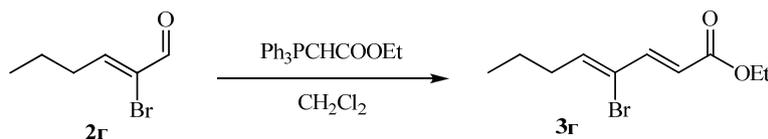
Установлено, что реакция винилиодида **2д** с триэтилфосфоацетатом в аналогичных условиях, с использованием DBU в качестве основания, сопровождается дегидроиодированием с образованием (*2E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата **4** – ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия и антагониста аденозиновых рецепторов A1 (Схема 6).



Однако, при введении в реакцию других стандартных оснований для депротонирования триэтилфосфоацета - триэтиламина (pKa 18.8 в CH₃CN) или диизопропиламина (pKa 18.8 в CH₃CN), реакция дегидроиодирования полностью подавляется и образуется этил (*2E,4Z*)-4-иод-5-фенилпента-2,4-диеноат **3д** с выходом 51%.

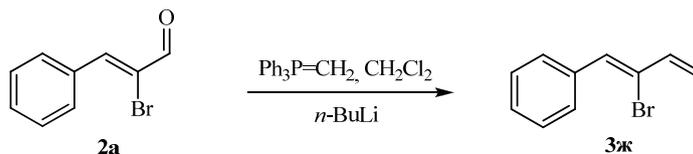
Алифатический этил (*2E,4Z*)-4-бромокта-2,4-диенот **3г** получен олефинированием по Виттигу альдегида **2г** стабилизированным илидом – этил (трифенилфосфоранилиден)ацетатом (Схема 7).

Схема 7



[(1Z)-2-бромбута-1,3-диен-1-ил]бензол **3ж** синтезировали олефинированием **2а** метилентрифенилфосфораном в стандартных условиях реакции Виттига ($n\text{-BuLi}$, ТГФ) (Схема 8).

Схема 8



2 Стереодивергентный синтез (2E,4Z)- и (2E,4E)-2-алкинил-1,3-бутадиенов на основе изменения последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса

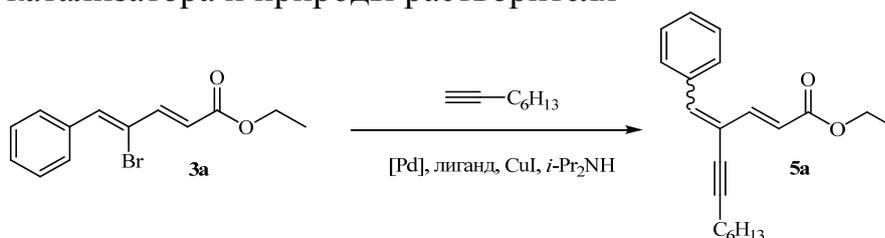
На первом этапе нами исследована возможность синтеза (2E,4Z)-2-алкинил-бута-1,3-диенов на основе one-pot последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса. Pd/Cu-катализируемое кросс-сочетание (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-енала **2а** с окт-1-ином гладко протекает в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI и диизопропиламина с образованием соответствующего енинового альдегида. Его олефинирование *in situ* триэтилфосфоацетатом в условиях Масамунэ-Руш оказалось оптимальным для быстрого и эффективного образования диенина **5аа** (Схема 9). Выбор диизопропиламина и ацетонитрила в качестве общего основания и растворителя являются ключом к успеху one-pot реакции. Обычно применяемые при олефинировании по Масамунэ-Руш органические основания (DBU, DIPEA и Et_3N) давали неудовлетворительный результат, а менее полярные растворители (например, ТГФ, толуол) резко замедляли олефинирование.

Ряд алкинов несущих различные функциональные группы исследован в этой one-pot последовательности (Схема 9). Во всех случаях соответствующие диенины получены в виде чистых (2E,4Z)-изомеров **5ба-5жа** с хорошими выходами (63-86%), за исключением диенина **5за** (выход 22%), полученного из *N,N*-диметилпроп-2-ин-1-амина. (2Z)-2-Бром-3-арилпроп-2-енали, содержащие электроноакцепторную (NO_2 , **2б**) и электронодонорную (OMe, **2в**) группы в *пара*-положении фенильного кольца, были толерантны и давали соответствующие продукты **5иа**, **5ка** с 63-67% выходами, соответственно.

(2*E*)-Конфигурация подтверждается на основе большой КССВ ($J = 15.2$ Гц) винильных протонов. (4*Z*)-Конфигурация была определена на основе корреляции NOESY между Н-3 и бензилиденовым протоном, а также отсутствия корреляции между Н-3 и *орто*-ароматическим протоном (Рисунок 1 слева).

На втором этапе была исследована возможность синтеза 2-алкинил-бута-1,3-диенов из тех же исходных реагентов с использованием обратной последовательности реакций Хорнера-Вадсворта-Эммонса и Соногашира. Реакция альдегида **2a** с триэтилфосфоацетатом в стандартных условиях Масамунэ-Руш дает этил (2*E*,4*Z*)-4-бром-5-фенилпента-2,4-диеноат **3a** с высоким выходом (85%) и полной (*E*)-стереоселективностью (Схема 5). Реакция Соногашира **3a** с окт-1-ином в присутствии PdCl₂(PPh₃)₂, CuI и диизопропиламина в MeCN является не стереоселективной и дает смесь изомеров **5a** с незначительным преобладанием продукта инверсии 2*E*,4*Z*/2*E*,4*E*=44:56 (Таблица 1, №1).

Таблица 1 – Зависимость выхода и диастереоселективности образования **5a** от строения катализатора и природы растворителя¹



№	Катализатор	Растворитель	Время, ч	Отношение <i>E</i> , <i>Z</i> / <i>E</i> , <i>E</i> - 5a ²	Выход 5a , % ³
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CH ₃ CN	5	44:56	87
2	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -Tol) ₃	CH ₃ CN	24	15:85	90
3	Pd(OAc) ₂ /XPhos	CH ₃ CN	96	32:68	97
4	Pd(OAc) ₂ /BINAP	CH ₃ CN	48	-	6
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ТГФ	48	79:21	72
6	Pd(PPh₃)₂Cl₂	ДМА	5	4:96	80
7	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМА ⁴	5	4:96	63
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМФА	5	6:94	72

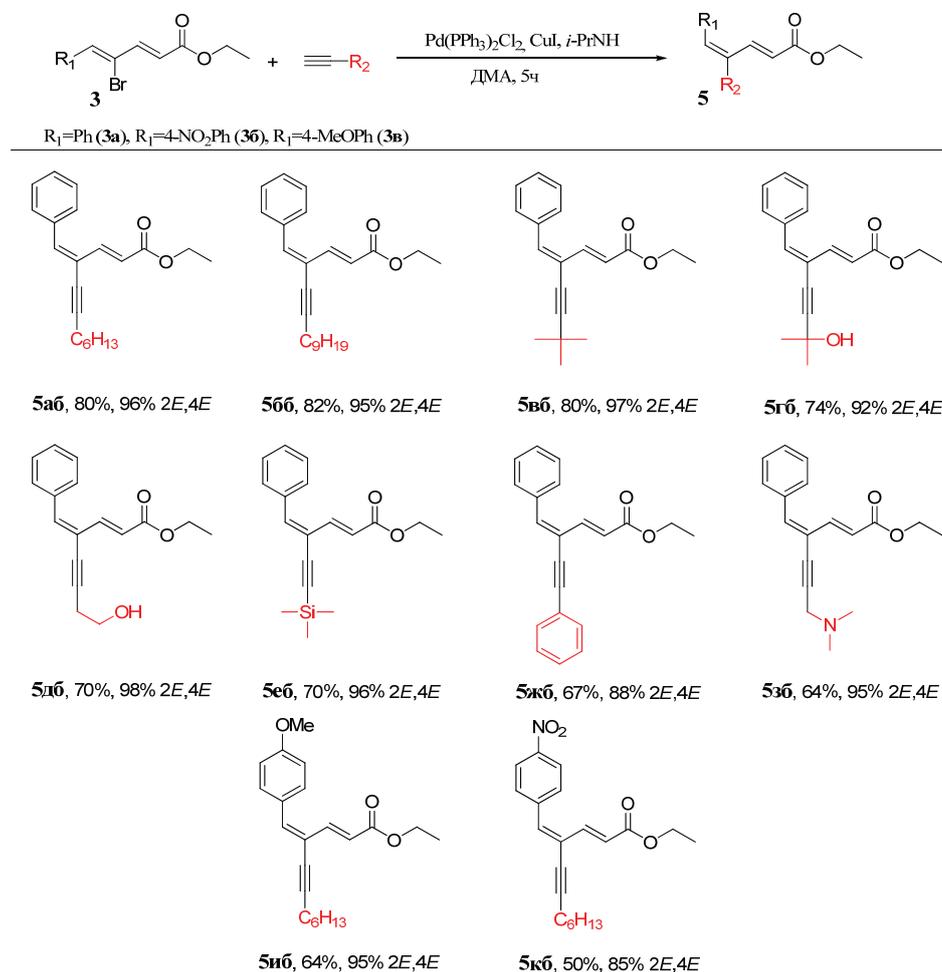
¹ Реакции выполнены с **3** (1 ммоль), Pd-катализатором (5 мол %), лигандом (10 мол%) и CuI (10 мол %), диизопропиламином (3 экв.) в безводном растворителе (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. ²Измерный состав сырого **5a** определяли методом ЯМР-спектроскопии. ³Выход выделенного **5a** как смесь изомеров после колоночной хроматографии. ⁴Реакция осуществлялась при 40 °С.

Предполагая, что движущей силой изомеризации является стерическая перегруженность, создаваемая близостью фенильной группы и фосфинлигандированного палладиевого фрагмента в комплексе окислительного присоединения, нами протестировано несколько объемных лигандов в этой реакции. Объемные монофосфиновые лиганды, такие как P(*o*-Tol)₃ и XPhos

способствуют преимущественному образованию продукта инверсии ($2E,4E$)-**5аб** но, к сожалению, значительно снижают скорость кросс-сочетания. Однако последующее исследование влияния растворителя показало, что степень Z/E изомеризации сильно зависит от полярности растворителя. В ТГФ основным продуктом реакции являлся ($2E,4Z$)-изомер, тогда как в более полярных растворителях, таких как ДМА, наблюдалась практически полная инверсия с образованием ($2E,4E$)-изомера (Таблица 1). ($4E$)-Конфигурация была определена на основе корреляции NOESY между H-3 и *орто*-ароматическим протоном, а также отсутствия корреляции между H-3 и бензилиденовым протоном (Рисунок 1 справа).

Ряд тех же функционализированных алкинов и 2-бром-1,3-диенов (**3а-3в**) исследован в реакции Соногашира с использованием ДМА в качестве растворителя (Схема 10).

Схема 10

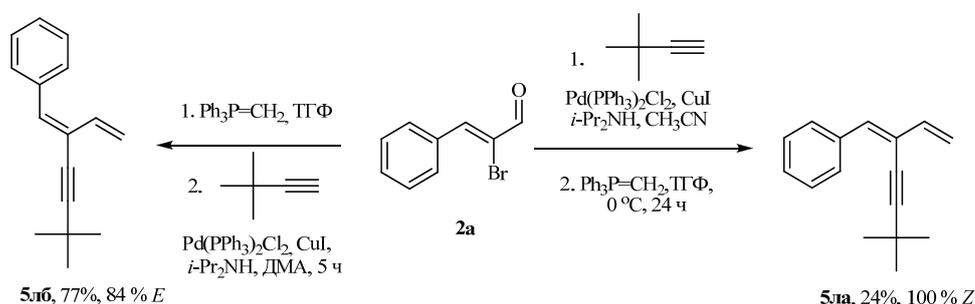


Во всех случаях наблюдается почти полная инверсия и хорошие выходы соответствующих диенинов **5бб-5зб** [64-85%, 88-100% $2E,4E$], включая реакцию с проблемным (см. Схему 9) *N,N*-диметилпроп-2-ин-1-амином (Схема 10). Интересно, что стереоселективность образования метоксизамещенного диенина **5иб** была такой же высокой как у незамещенного **5аб** (95-96% $2E,4E$),

тогда как стереоселективность образования нитрозамещенного диенина **5кб** резко снижалась (85% *2E,4E*).

Далее нами протестировано влияние сопряженной карбонильной группы, которая может способствовать изомеризации C=C связи через резонанс. Однако, Pd/Cu-катализируемое кросс-сочетание (*2Z*)-2-бром-3-фенилпроп-2-енала **2а** с 3,3-диметил-1-бутином с образованием енинового альдегида и последующей реакцией Виттига последнего с метилентрифенилфосфораном дает енин **5ла** в виде единственного (*Z*)-изомера с низким выходом (24%) (Схема 11). Обратная последовательность реакции Виттига и кросс-сочетания Соногашира приводит к преимущественному (хотя и не такому впечатляющему) образованию продукта инверсии **5лб** (*E/Z*=84:16) с общим выходом (77%).

Схема 11



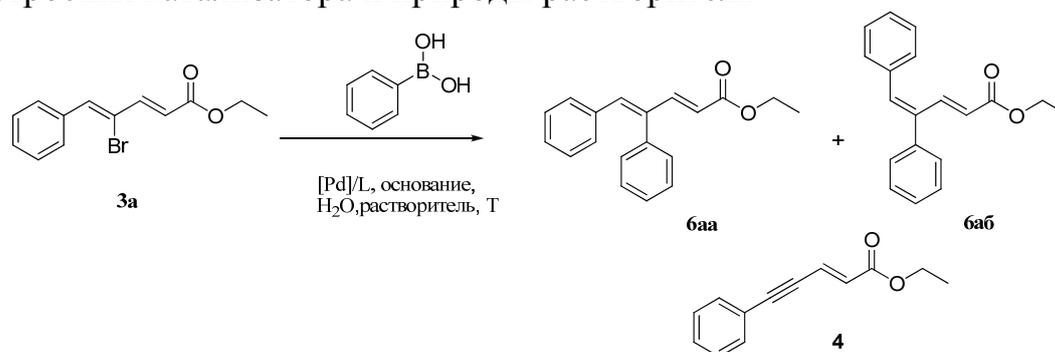
Таким образом, на основе изменения последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса нами разработан эффективный метод стереодивергентного синтеза (*2E,4Z*)- и (*2E,4E*)-2-алкинил-бута-1,3-диенов как с сохранением, так и с почти полной инверсией конфигурации Br-несущей двойной связи.

3 Стереодивергентный синтез тризамещенных алкенов на основе сохранения или инверсии конфигурации 2-бром-1,3-диенов в реакции Сузуки

Реакция Сузуки является наиболее используемым методом кросс-сочетания в синтезе широкого спектра стереохимически чистых биологически активных соединений. В большинстве случаев наблюдается сохранение конфигурации в реакции Сузуки, хотя сообщалось о частичной изомеризации *Z*-виниловых электрофилов с образованием более термодинамически стабильных *E*-олефинов. В разработанном нами методе стереодивергентного синтеза 2-алкинилбута-1,3-диенов с использованием реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса наблюдается резкое увеличение выхода продукта инверсии при переходе к более полярным растворителям. Предполагая, что это явление может быть общим для реакций кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов, нас заинтересовала возможность стереохимического контроля в наиболее популярной реакции сочетания Сузуки для стереодивергентного получения тризамещенных алкенов.

В качестве модельной реакции выбрано кросс-сочетание этил (2*E*,4*Z*)-4-бром-5-фенилпента-2,4-диеноата **3a** с фенолбороновой кислотой (Таблица 2). Кросс-сочетание **3a** с PhB(OH)₂ в толуоле в присутствии каталитических количеств Pd(PPh₃)₂Cl₂ и K₂CO₃ в качестве основания дает ожидаемый продукт сохранения **6aa** с выходом 80% и стереохимической чистотой 91% (Таблица 2, №1).

Таблица 2 – Зависимость выхода и диастереоселективности образования **6a** от строения катализатора и природы растворителя^a



№	Катализатор/лиганд	Растворитель	Выход (%) ^b		6aa/6ab ^d
			4	6a	
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	PhMe	0	86(80) ^c	91/9
2	Pd(dppf)Cl ₂	PhMe	0	72	88/12
3	Pd ₂ (dba) ₃ /XPhos	PhMe	0	88(79) ^c	98/2
4	Pd ₂ (dba) ₃ /[(t-Bu) ₃ PH]BF ₄	PhMe	0	82(80)	98/2
5	Pd ₂ (dba) ₃ /P(<i>o</i> -Tol) ₃	PhMe	0	98(95) ^c	98/2
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	бутилацетат	0	88	96/4
7 ^e	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	1,4-диоксан	0	100	95/5
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	диглим	1	93	75/25
9	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	1,2-DCE	0	82	68/32
10	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	<i>i</i> -PrOH	0	95	53/47
11	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CH ₃ CN	0	98	27/73
12	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМА	8	75	3/97
13	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМСО	4	37	3/97
14 ^f	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМА	2	80	4/96
15 ^g	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМА	0	94	7/93
16	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМА/CH ₃ CN (7:3)	0	94	4/96
17	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ДМА/CH ₃ CN (8:2)	0	93(88) ^c	3/97
18	Pd ₂ (dba) ₃ /P(<i>o</i> -Tol) ₃	ДМА/CH ₃ CN (8:2)	0	80	10/90

^aУсловия: **3a** (0.2 ммоль), PhB(OH)₂ (2.0 экв.), [Pd] (2.0 мол. %), лиганд при необходимости (2.0 мол. %), K₂CO₃ (4.0 экв.), H₂O (0.02 мл), растворитель (2.0 мл), 80 °C, 1 ч. ^bВыходы по ГЖХ основаны на использовании *n*-тетрадекана в качестве внутреннего стандарта. ^cВыделенный выход после очистки колоночной хроматографией. ^dСоотношение диастереомеров определяли с помощью ¹H ЯМР-анализа неочищенных реакционных смесей. ^e4 ч. ^fPd(PPh₃)₂Cl₂ (3.0 мол. %). ^gEt₃N (5.0 экв.) в качестве основания, 8 ч.

Исследование строения лигандов показало, что объемные, богатые электронами алкилфосфиновые лиганды (XPhos, P(*t*-Bu)₃) могут улучшить диастереоселективность до 98% *2E,4Z* (Таблица 2, № 3-4), в то время как использование P(*o*-Tol)₃ дает **6аа** с такой же диастереоселективностью и отличным выходом (Таблица 2, № 5).

Анализ полученных результатов показал ключевое влияние растворителя на стереохимию кросс-сочетания. Повышение полярности растворителя способствует изомеризации бром-несущей двойной связи, причем в высокополярных апротонных растворителях (ДМА, ДМСО) наблюдается практически полная инверсия (97 % *2E,4E*) (Таблица 2, № 6-13). Примечательно, что в ДМА и ДМСО протекает конкурирующая реакция дегидробромирования с образованием енина **4** до 8% (Таблица 2, № 12, 13). Образование этого побочного продукта устраняется путем увеличения загрузки катализатора или замены основания на триэтиламин, при этом снижается диастереоселективность процесса (Таблица 2, № 14, 15). Более эффективным оказалось использование смеси ДМА/CH₃CN, полностью подавляющей побочную реакцию при сохранении диастереоселективности (Таблица 2, № 16, 17). Таким образом, стереохимический результат реакции кросс-сочетания определяется полярностью среды, в то время как влияние природы лиганда на диастереоселективность незначительно (Таблица 2, № 1, 5, 17, 18).

Диастереомерный состав **6а** (и всех других синтезированных соединений) определяли методом ¹H ЯМР-спектроскопии реакционных смесей и чистых продуктов после колоночной хроматографии, при этом изомеризация в процессе очистки не наблюдалась.

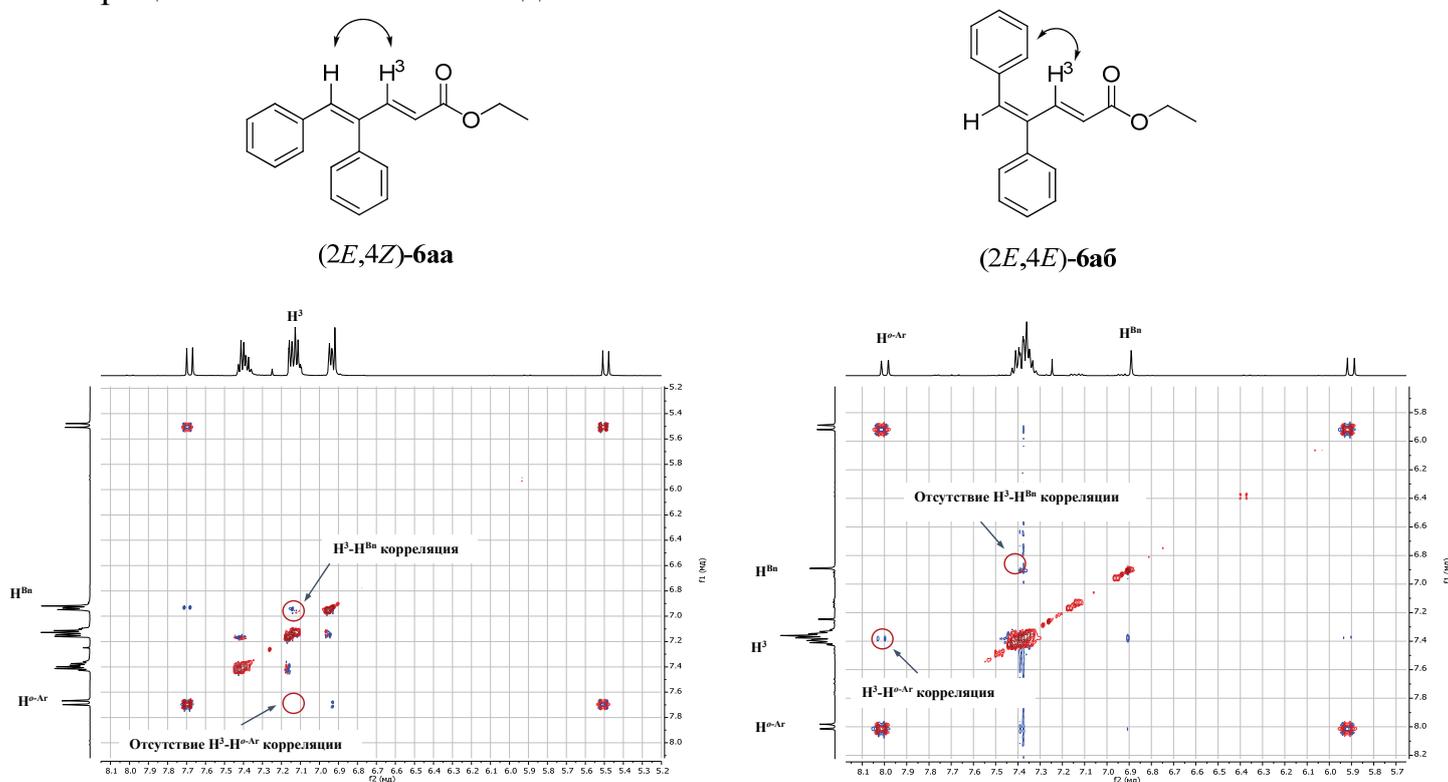
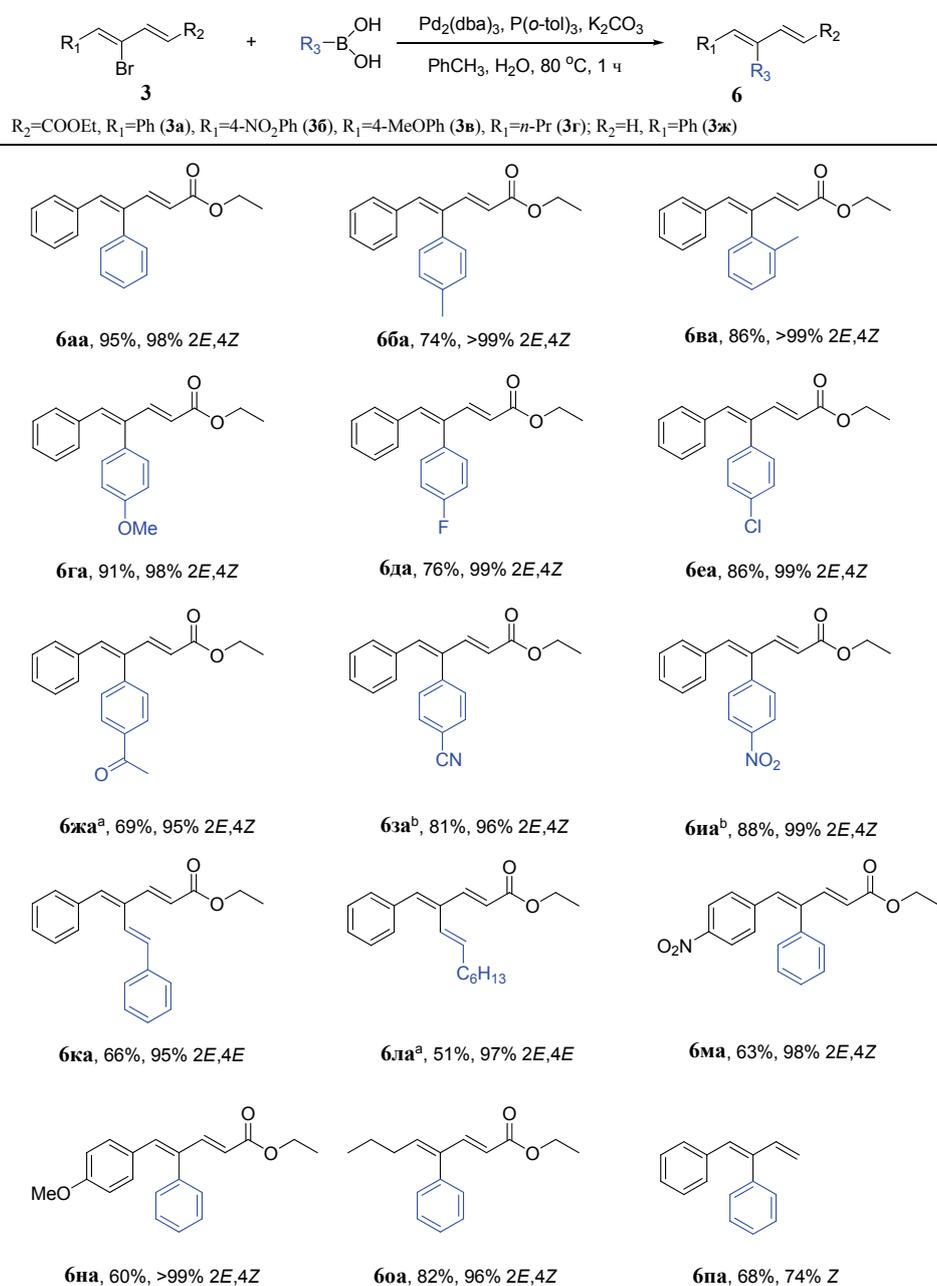


Рисунок 2 – Определение конфигурации соединений **6аа** (98 % *2E,4Z*) и **6аб** (97% *2E,4E*) на основе корреляции NOESY

2E-Конфигурация изомеров **6аа** и **6аб** подтверждается высоким значением константы ССВ винильных протонов ($J = 15.4\text{--}15.8$ Гц). *4Z*-Конфигурация **6аа** была определена на основе корреляции NOESY между Н-3 и бензилиденовым протоном, а также отсутствия корреляции между Н-3 и *орто*-ароматическим протоном (Рисунок 2 слева). *4E*-Конфигурация **6аб** была установлена на основе корреляции NOESY между Н-3 и *орто*-ароматическим протоном, а также отсутствия корреляции между Н-3 и бензилиденовым протоном (Рисунок 2 справа).

В оптимизированных условиях образования продукта сохранения **6аа** (Таблица 2, № 5) нами исследовано кросс-сочетание Сузуки 2-бром-1,3-диенов с различными арил- и винилбороновыми кислотами (Схема 12).

Схема 12



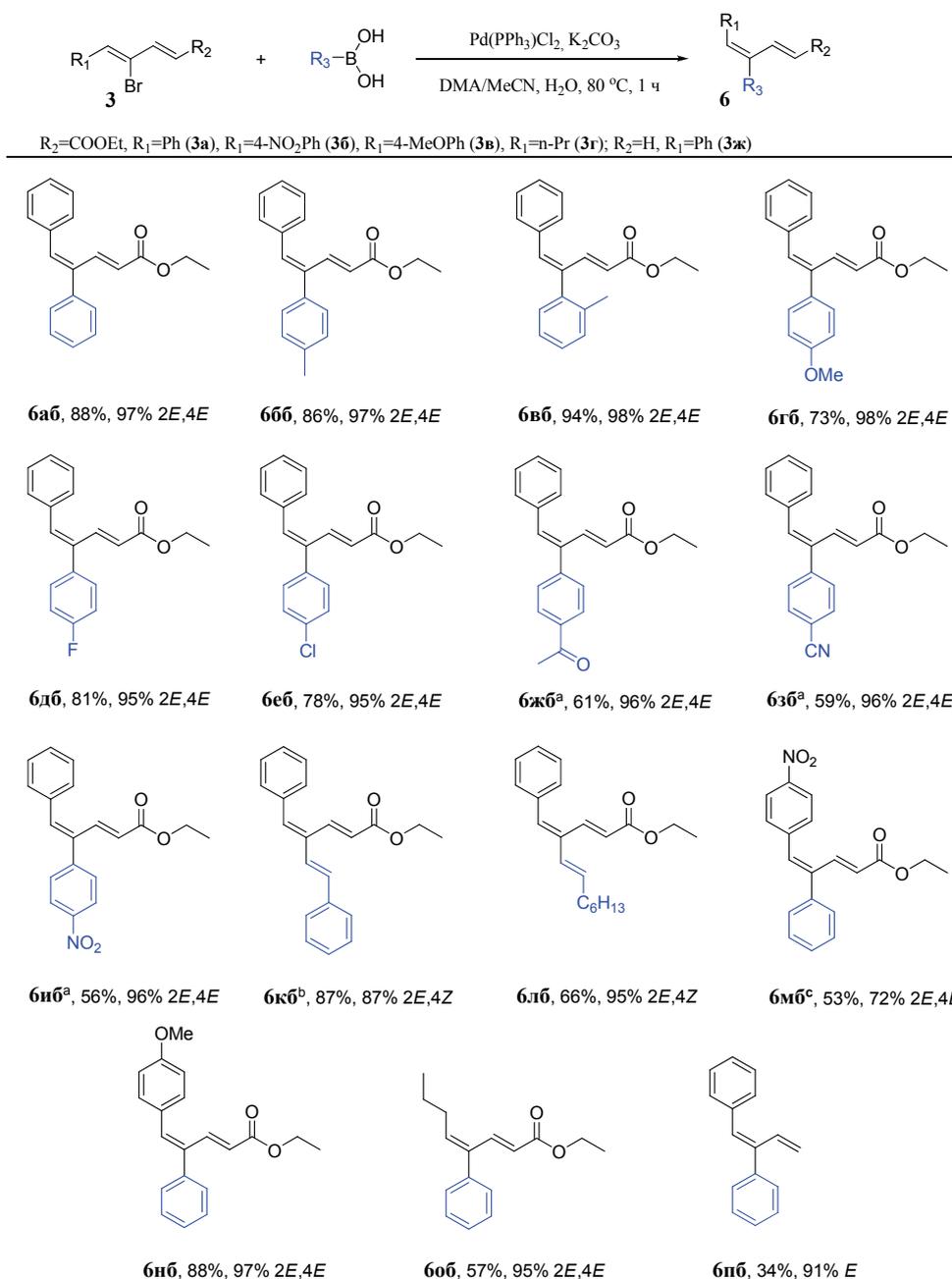
^а $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора, 1,4-диоксан, 2 ч. ^б PhMe/MeCN (3:1), 3 ч.

Арилбороновые кислоты с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями гладко сочетаются с **3а** с образованием соответствующих *Z*-стильбенов **6ба-6иа** с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью (сохранение конфигурации). Заметного влияния заместителей на выход и диастереоселективность кросс-сочетания не наблюдалось. Так, 4-нитро- и 2-метилпроизводные фенолбороновой кислоты давали соответствующие продукты сочетания **6иа** и **6ва** примерно с одинаковыми выходами и селективностью. Примечательно, что атом хлора в арильном кольце *n*-хлорфенолбороновой кислоты был не активен в условиях реакции, что даёт возможность дальнейшей функционализации с использованием других кросс-сочетаний. Кросс-сочетание **3а** с (*E*)-2-фенилвинилбороновой кислотой протекает с сохранением конфигурации всех трех двойных связей в образующемся дендралене **6ка**, однако реакция **3а** с (*E*)-окт-1-ен-1-илборной кислотой дает сложную смесь изомеров (возможно, за счет изомеризации двойной связи бороновой кислоты). Сильные электроноакцепторная (NO₂) и электронодонорная (OMe) группы в *пара*-положении фенольного кольца 2-бром-1,3-диенов **3б** и **3в** не влияли на диастереоселективность, хотя выходы соответствующих стильбенов **6ма** и **6на** были ниже, чем у незамещенного стильбена **6аа**. Кросс-сочетанием алифатического этил (*2E,4Z*)-4-бромокта-2,4-диеноата **3г** с фенолбороновой кислотой получен соответствующий продукт сохранения **6оа** с высоким выходом и диастереомерной чистотой 96% *2E,4Z*. Для определения влияния этоксикарбонильной группы на диастереоселективность, [(1*Z*)-2-бромбута-1,3-диен-1-ил]бензол **3ж** был получен олефинированием по Виттигу (*2Z*)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналю с метилентрифенилфосфораном. Кросс-сочетание **3ж** с фенолборной кислотой в стандартных условиях приводит к стильбену **6па** с умеренным выходом (68%) и резким снижением диастереоселективности (*Z/E* = 74:26).

При исследовании кросс-сочетания тех же субстратов (2-бром-1,3-диенов и бороновых кислот) с использованием оптимизированных условий для образования продукта инверсии **6аб** (Таблица 2, № 17) было установлено, что в взаимодействии бромдиена **3а** с арилбороновыми кислотами, содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители, в присутствии Pd(PPh₃)₂Cl₂ в полярной среде DMA/MeCN наблюдается практически полная инверсия с образованием соответствующих *E*-стильбенов **6бб-6иб** (95-98% *2E,4E*) (Схема 13). Однако кросс-сочетание арилбороновых кислот с электроноакцепторными группами дает соответствующие продукты сочетания **6жб-6иб** с несколько меньшими выходами, чем арилбороновые кислоты с электрононейтральными и электронодонорными группами (**6аб-6гб**). Кросс-сочетание **3а** с (*E*)-2-фенилвинилбороновой кислотой протекало в DMA/MeCN с относительно низкой диастереоселективностью (**6кб**, 87% *2E,4Z*). Напротив, продукт инверсии **6лб**, полученный из (*E*)-окт-1-ен-1-илборной кислоты, образуется с высокой диастереоселективностью (95% *2E,4E*), хотя и с умеренным выходом. В отличие кросс-сочетания в толуоле, заместитель в 4 положении фенольного кольца бромдиена оказывает существенное влияние на

выход и стереохимию кросс-сочетания в ДМА/MeCN. Метоксизамещенный продукт **6нб** был получен с отличным выходом (88%) и высокой диастереоселективностью (97% *2E,4E*). При проведении сочетания с нитрозамещенным бромдиеном **3б** основным продуктом является этил (2*E*)-5-(4-нитрофенил)пент-2-ен-4-иноат в результате прогрессирования побочной реакции дегидробромирования. При увеличении загрузки катализатора до 3 мол. % целевой продукт сочетания **6мб** был выделен с выходом 32% и аномально низкой степенью стереоинверсии (65 % *2E,4E*). Выход **6мб** был увеличен до 53% (72% *2E,4E*) при использовании Et₃N вместо K₂CO₃ в качестве основания.

Схема 13



^а2 ч. ^б90 °C, 3 ч. ^сEt₃N в качестве основания, 6 ч.

Кросс-сочетание алифатического этил (2*E*,4*Z*)-4-бромокта-2,4-диеноата **3г** с фенилбороновой кислотой дает соответствующий продукт инверсии **6об** с высокой диастереоселективностью (95% 2*E*,4*E*). 4*E*-Конфигурация **6об** была установлена на основе корреляции NOESY. Подобный уровень инверсии моноарилтризамещенных алкенов **6об** и **6лб** по сравнению со стильбенами **6аб-биб** свидетельствует о том, что стерические затруднения не являются основной движущей силой изомеризации. Даже при полном отсутствии стерических и электронных факторов на одном конце диеновой системы [(1*Z*)-2-бромбута-1,3-диен-1-ил]бензол **3ж** давал соответствующий продукт инверсии **6пб** с высокой диастереоселективностью (91% *E*) (Схема 13).

Таким образом, сочетание Сузуки 2-бром-1,3-диенов с различными бороновыми кислотами протекает с сохранением или инверсией конфигурации бром-несущей двойной связи в зависимости от полярности используемого растворителя. В толуоле продукты с сохранением конфигурации образуются с диастереоселективностью *dr* >99:1, тогда как в ДМА/MeCN реакция Сузуки протекает с образованием продуктов инверсии с диастереоселективностью до *dr* 98:2. Этот стереодивергентный подход открывает возможность синтеза индивидуальных *E*- и *Z*-изомеров тризамещенных сопряженных алкенов, на основе одного диастереомера исходных бромдиенов в качестве партнеров кросс-сочетания Сузуки.

4 Исследование механизма инверсии в реакциях кросс-сочетания

Нами были рассмотрены некоторые аспекты механизма инверсии в реакциях Соногашира и Сузуки. ЯМР-анализ продуктов кросс-сочетания Сузуки в стандартных условиях обеспечивающих образование продукта инверсии **6аб** (ДМА/MeCN, PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, K₂CO₃, H₂O 80 °C, 1ч) при 70% конверсии исходного бромодиена **3а**, показал наличие только одного непрореагировавшего 2*E*,4*Z*-диастереомера **3а**, в то время как 2*E*,4*E*-изомера **3а** не обнаружено. Когда **3а** вводили в те же реакционные условия, но в отсутствии фенилбороновой кислоты, изомеризации **3а** не наблюдалось. Единственным продуктом реакции был енин **4** с выходом 26% по данным ГЖХ и ЯМР ¹H спектроскопии. Аналогичным образом, продукты **6аа** или **6аб** были введены в стандартные условия кросс-сочетания, обеспечивающие, соответственно, сохранение или инверсию стереохимии, но с заменой растворителей (ДМА/ CH₃CN для **6аа** и PhMe для **6аб**), значительной изомеризации также не наблюдалось. При исследовании реакции Соногашира, изомеризации 2-бром-1,3-бутадиена **3а** (в отсутствии алкина) и 2*E*,4*Z*-диенина **5аа** (в стандартных реакционных условиях Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, HN(*i*-Pr)₂) также не наблюдалось. Все это указывает на то, что стереоинверсия происходит в рамках каталитического цикла реакций Сузуки и Соногашира.

Любой рациональный механизм инверсии должен включать накопление заряда, поскольку полярность растворителя является основным фактором, определяющим диастереоселективность. В реакции Соногашира наблюдалось

резкое увеличение выхода продукта инверсии при переходе к более полярным растворителям (ТГФ→CH₃CN→ДМА) (Таблица 1). К сожалению, попытки проведения реакции Соногашира в неполярных растворителях типа PhMe, были unsuccessful. Однако это общее явление, было исследовано нами более подробно (как в полярных, так и неполярных растворителях) в реакции Сузуки. При изучении влияния растворителя на стереохимию данного кросс-сочетания была обнаружена хорошая корреляция между диастереоселективностью и диэлектрической проницаемостью растворителя (Рисунок 3). Все диэлектрические проницаемости растворителей соответствуют температуре кросс-сочетания (80 °С), кроме CH₃CN ($\epsilon = 27.2$ при 85 °С) и диглима ($\epsilon = 6.4$ при 65 °С). Однако изменение диэлектрической проницаемости последних двух растворителей в этом интервале температур незначительно и не влияет на степень корреляции. То же самое можно сказать и о небольшом количестве воды (около 1 % по объему), присутствующей в реакционной среде. Подобные прямые корреляции диэлектрической проницаемости (ϵ) или какой-либо другой шкалы растворителей не распространены из-за влияния различных функциональных групп растворителей на результат реакции. Однако в этом случае, вероятно, диастереоселективность в основном определяется общей полярностью среды, а не природой функциональных групп конкретных растворителей (например, диастереомерное распределение **6a** в диглиме и 1,4-диоксане). Интересно отметить, что даже протонный растворитель *i*-PrOH хорошо вписывается в эту зависимость (Рисунок 3).

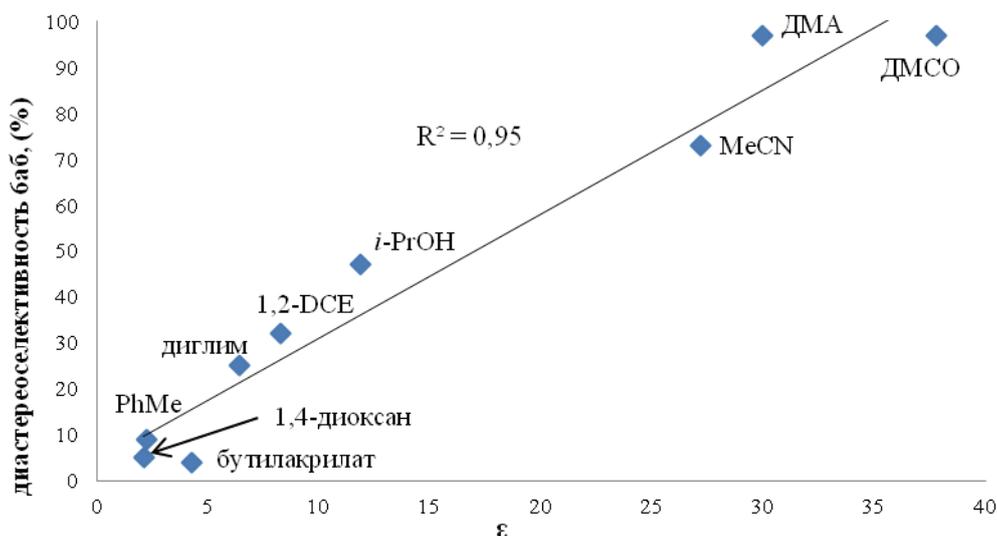


Рисунок 3 – Диастереоселективность образования продукта инверсии **6a,b** в зависимости от диэлектрической проницаемости растворителя

Далее мы исследовали диастереомерное распределение **6a** в бинарных смесях толуола с ДМА (от 0 до 100 об. % с шагом 10 %) с использованием Pd(PPh₃)₂Cl₂ в качестве катализатора (Рисунок 4). Быстрое увеличение содержания продукта инверсии **6a,b** наблюдалось в диапазоне 20-60% (об/об) ДМА, с выходом на плато (94-97% **6a,b**) после 70% (об/об) ДМА. Причина аномальной диастереоселективности (9% **6a,b**) в чистом толуоле с

использованием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора остается неясной. Таким образом, можно легко достичь любого стереохимического результата, с использованием конкретной смеси PhMe/ДМА в качестве реакционной среды.

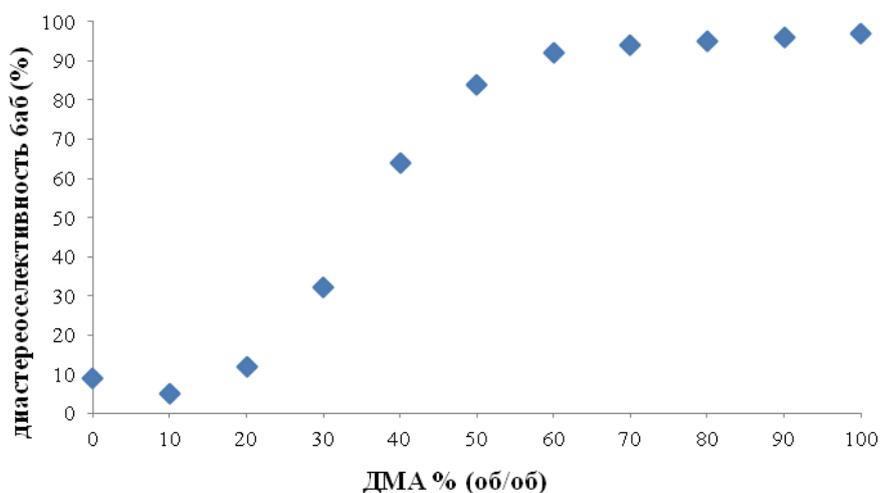


Рисунок 4 – Диастереоселективность образования продукта инверсии **баб** в зависимости от содержания ДМА в смеси PhMe/ДМА

Изомеризация может происходить через цвиттерионные палладиевые карбеновые интермедиаты (Схема 14, слева).

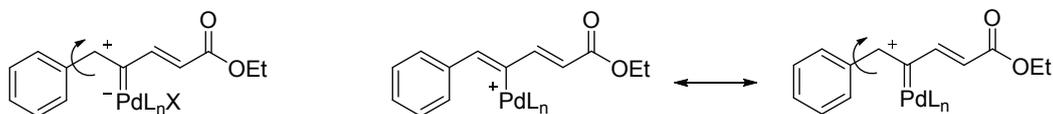


Схема 14

Такие диполярные частицы ранее были предложены для объяснения *цис-транс*-изомеризации виниловых комплексов металлов, стереохимии *анти*-карбопалладирования и других металлокаталитических присоединений к алкинам, а также для потери стереоселективности в кросс-сочетаниях с участием простых виниловых электрофилов. Изомеризация в ДМА и других высокополярных растворителях также может протекать через катионные палладиевые комплексы (Схема 14, справа). Хорошо известно, что увеличение полярности среды благоприятствует протеканию катионному пути в реакции Хека, а водный раствор DMF- K_2CO_3 может служить заменителем солей серебра и таллия для получения катионных комплексов палладия. Кроме того, имеются данные о существовании равновесия между нейтральным $\text{ArPdX}(\text{PPh}_3)_2$ и катионным $\text{ArPd}(\text{PPh}_3)_2(\text{DMF})^+$ комплексами в ДМФА. Увеличение кратности связи между бензилиденовым атомом углерода и С4 атомом связанным с Pd в результате электроноакцепторного влияния NO_2 -группы в *para*-положении бензольного кольца вероятно затрудняет протекание инверсии, что подтверждается аномально низкой диастереоселективностью нитрозамещенных продуктов **6мб** реакции Сузуки (72% *2E,4E*) и **5кб** реакции Соногашира (85% *2E,4E*).

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод синтеза стереохимически чистых (2*E*,4*Z*)- и (2*Z*)-2-галоген-1,3-диенов с выходами 35-95% на основе последовательного осуществления реакций галогенирования/дегидрогалогенирования сопряженных альдегидов с образованием α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов и их олефинированием по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу и Виттигу.
2. Разработан эффективный метод синтеза (2*E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата – ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия и антагониста аденозиновых рецепторов A1.
3. На основе one-pot последовательности кросс-сочетания Соногашира винилгалогенидов с алкинами с образованием ениновых альдегидов и их олефинирования *in situ* по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу) разработан метод синтеза (2*E*,4*Z*)-2-алкинил-бута-1,3-диенов с выходами 22-86% и диастереоселективностью dr >99:1.
4. На основе изменения последовательности реакций олефинирования α -бромзамещенных α,β -непредельных альдегидов по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу) с образованием 2-бром-1,3-диенов и их кросс-сочетания Соногашира с терминальными алкинами разработан метод синтеза (2*E*,4*E*)-2-алкинил-бута-1,3-диенов с выходами 49-82% и диастереоселективностью до dr 98:2.
5. Разработан стереодивергентный синтез индивидуальных 4*E*- и 4*Z*-изомеров тризамещенных сопряженных алкенов на основе кросс-сочетания Сузуки 2-бром-1,3-диенов с бороновыми кислотами в зависимости от полярности используемого растворителя (в толуоле продукты с сохранением конфигурации образуются с диастереоселективностью dr >99:1, тогда как в ДМА/CH₃CN реакция Сузуки протекает с образованием продуктов инверсии с диастереоселективностью до dr 98:2).
6. Установлена зависимость диастереоселективности от диэлектрической проницаемости растворителя в реакциях кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов, которая в основном определяется общей полярностью среды, а не природой функциональных групп конкретных растворителей (увеличение выхода продукта инверсии при переходе к более полярным растворителям).
7. Предложен вероятный механизм инверсии в каталитическом цикле реакций Соногашира и Сузуки через цвиттерионные и катионные палладиевые интермедиаты.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных трудах:

– 11 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ и в базы данных Web of Science и Scopus:

1. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Solvent-controlled retention or inversion of configuration in the Suzuki reaction of 2-bromo-1,3-dienes: Stereodivergent synthesis of trisubstituted conjugated alkenes // *Tetrahedron* – 2022.– Т.126.– 133011.
2. Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V. Stereodivergent synthesis of 2-alkynyl buta-1,3-dienes using Sonogashira coupling with controllable retention or inversion of olefin geometry // *Tetrahedron Lett.*– 2020.– Т.61, №10.– 151565.
3. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Ignatishina M.G., Yunusova E.Y., Zorin V.V. Synthesis of Ethyl (2*E*)-5-Phenylpent-2-en-4-ynoate // *Russian Journal of Organic Chemistry.*– 2019.– Т.55, №6.– С.976-979.
4. Игнатишина М.Г., Сулейманова А.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd/Cu-катализируемый синтез (2*E*)-бензилидендец-3-иналя // *Башкирский химический журнал.*– 2019.– Т.26, №2.– С.9-11.
5. Игнатишина М.Г., Юнусова Э.Ю., Климина Е.В., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2*E*,4*Z*)-4-(фенилметилен)додец-2-ен-5-иноата // *Башкирский химический журнал.*– 2020.– Т.27, №1.– С.12-15.
6. Игнатишина М.Г., Климина Е.В., Хлебникова П.С., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-Катализируемый синтез (2*E*)-2-((*E*)-бензилиден)-4-фенилбут-3-енала // *Башкирский химический журнал* – 2020. – Т. 27, №4. – С. 4-7.
7. Игнатишина М.Г., Хлебникова П.С., Закариева Г.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2*E*,4*Z*)-6-фенил-4-(фенилметилен)гекс-2-ен-5-иноата // *Башкирский химический журнал.*– 2021.– Т.28, №1.– С.5-7.
8. Игнатишина М.Г., Хлебникова П.С., Закариева Г.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез этил (2*E*)-5-(4-нитрофенил)пент-2-ен-4-иноата // *Башкирский химический журнал.*– 2021.– Т.28, №1.– С.5-7.
9. Игнатишина М.Г., Климова В.О., Закариева Г.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереоселективный синтез (2*E*)-2-бензилиден-5-гидрокси-5-метилгекс-3-иналя // *Башкирский химический журнал.*– 2022.– Т.29, №2.– С.26-28.
10. Игнатишина М.Г., Климова В.О., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемое алкенилирование и алкинилирование (*Z*)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала // *Башкирский химический журнал.*– 2022.– Т.29, №1.– С.21-24.
11. Игнатишина М.Г., Климова В.О., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2*E*,4*Z*)-4-бензилиден-6-(триметилсилил)-гекс-2-ен-5-иноата // *Башкирский химический журнал.*– 2022.– Т.29, №1.– С.37-39.

– 1 патент РФ:

12. Патент РФ №2756762. Способ получения этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата / Шахмаев Р.Н., Игнатишина М.Г., Зорин В.В.// Оpubл. 05.10.2021.– Бюл. №28.

–5 работ в материалах международных и всероссийских конференций:

13. Игнатишина М.Г., Сулейманова А.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (2E)-2-бензилидендец-3-иналя // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: Материалы XIII Всероссийской научной интернет-конференции.– Уфа: «Восточная печать», 2019.– С.57
14. Шахмаев Р.Н., Игнатишина М.Г., Сулейманова А.Р., Зорин В.В. One-pot синтез изомеров 1-(ундец-2-ен-4-ин-1-ил]пиперидина // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: Материалы XXXII Международной научно-технической конференции «Реактив-2019».– Уфа: «Информреклама», 2019.– С.49-50.
15. Шахмаев Р.Н., Игнатишина М.Г., Сулейманова А.Р., Зорин В.В. Ферментализуемый синтез (2E)-3-фенилпроп-2-ен-1-иламинов // // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: Материалы XXXII Международной научно-технической конференции «Реактив-2019».– Уфа: «Информреклама», 2019.– С.44-45.
16. Игнатишина М.Г., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереодивергентный синтез 2-алкинил бута-1,3-диенов // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции.– Екатеринбург: «Издательство АМБ», 2020.– С. 108-110.
17. Игнатишина М.Г., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Synthesis of branched unsaturated compounds based on bromocinnamaldehyde // Материалы VI Северо-Кавказского симпозиума по органической химии.– Ставрополь: Изд-во Северо-Кавказского федерального университета, 2022.– С.87.