

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УФИМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НЕФТЯНОЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Зорин Владимир Викторович

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
1 Глава 1 Литературный обзор.....	9
1.1 Реакция Соногашира в синтезе биологически активных соединений.....	9
1.2 Pd-катализируемая Реакция Хека в синтезе фармакозначимых соединений.....	18
1.3 Pd-катализируемые реакции Сузуки-Мияура и Стилле в синтезе БАВ	29
Выводы по главе 1.....	37
2 Глава 2 Обсуждение результатов.....	38
2.1 Синтез стереохимически чистых 2-галоген-1,3-диенов.....	38
2.2 Стереодивергентный синтез (2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>)- и (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-2-алкинил-1,3-бутадиенов на основе изменения последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса.....	41
2.3 Стереодивергентный синтез тризамещенных алкенов на основе сохранения или инверсии конфигурации 2-бром-1,3-диенов в реакции Сузуки.....	48
2.4 Исследование механизма инверсии в реакциях кросс-сочетания.....	59
Выводы по главе 2.....	64
3 Глава 3 Экспериментальная часть.....	65
3.1 Получение исходных соединений	66
3.2 Общая методика А для «one-pot» синтеза диенинов 5аа-5ка ...	73
3.3 Общая методика Б для синтеза диенинов 5аб-5кб	79
3.4 Синтез диенинов 5ла, 5лб	84
3.5 Общая методика синтеза 6аа-6па (методика В)	86
3.6 Общая методика синтеза 6аб-6пб (методика Г)	92
Выводы по главе 3.....	98
Заключение.....	99
Список сокращений.....	101
Список использованных источников.....	102

ВВЕДЕНИЕ

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 непредельных 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 -непредельных альдегидов;

- разработка методов синтеза стереохимически чистых 2-галоген-1,3-диенов на основе олефинирования α -галогензамещенных α,β -непредельных 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 -непредельных 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 -непредельных 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 непредельные 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».

Соответствие паспорту заявленной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности ВАК РФ 1.4.3. Органическая химия (химические науки): п.1 «выделение и очистка новых соединений», п.2 «открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п.10 «исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений».

Методология и методы исследования

Структура и чистота синтезированных соединений подтверждена ГЖХ-анализом, данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. $4E$ и $4Z$ -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 $(2E,4Z)$ -2-алкинил-бута-1,3-диенов на основе one-pot последовательности кросс-сочетания Соногашира и олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу);
- Синтез $(2E,4E)$ -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).

Публикации

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных трудах, в том числе: 11 статей опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в базы данных Scopus и WoS; 5 работ в материалах международных, всероссийских конференций; получен 1 патент Российской Федерации.

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.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В данной главе представлен анализ литературных данных по стереоселективным методам синтеза практически важных соединений на основе реакций сочетания Соногашира, Хека, Сузуки-Мияура и Стилле.

1.1 Реакция Соногашира в синтезе биологически активных соединений

В настоящее время публикуются десятки работ, посвященных использованию реакции Соногашира в синтезе биологически активных веществ. В 2020 году реакция Соногашира была использована для синтеза цинерина-I [1], мощного органического инсектицида. Кросс-сочетание (*S*)-праллетринового спирта **C1** с MeI с использованием каталитической системы Pd(II)/Cu(II)/*t*Bu•HBF₄, была успешно применена для получения метилированного промежуточного соединения **C2** с выходом 56% (Рисунок 1.1).

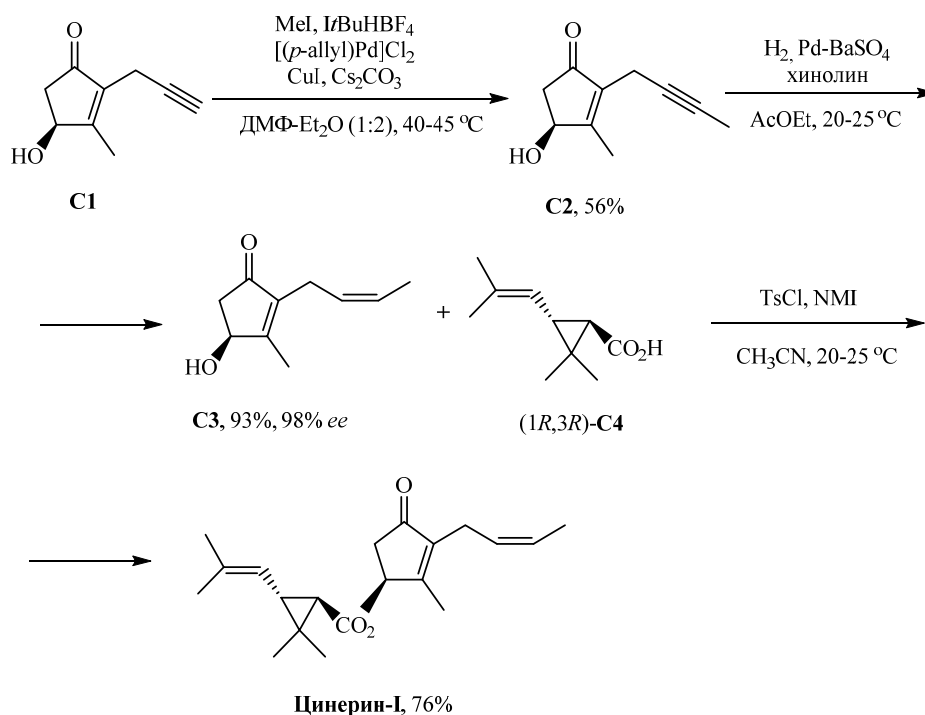


Рисунок 1.1 – Синтез цинерина-I с использованием реакции Соногашира

В Университете Осло был разработан эффективный метод получения резолвина E1 [2], обладающего противовоспалительной активностью в нанограммовых количествах. На одной из стадий получения эйкозаноида C7 используется сочетание терминального алкина C5 с винилбромидом C6 в классических условиях реакции Соногашира с 91% выходом енина C7 (Рисунок 1.2).

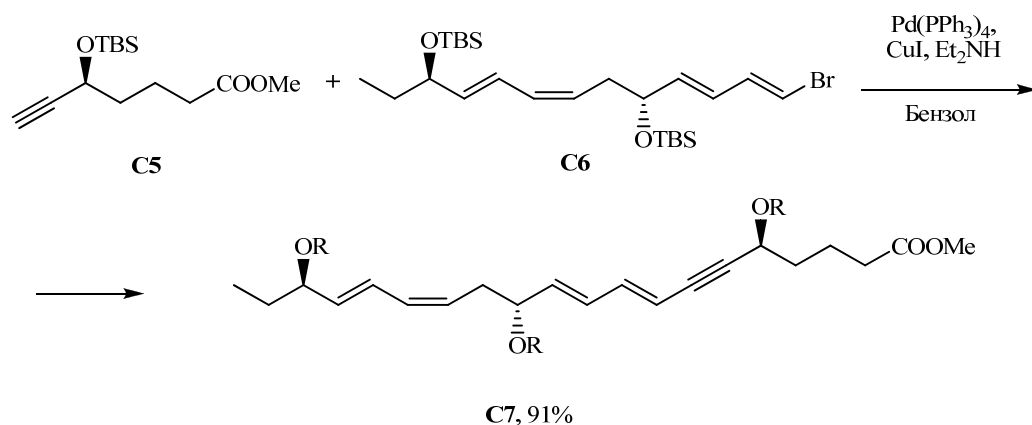


Рисунок 1.2 – Синтез резолвина E1

Группой Бейтса был синтезирован *L*-5-эпи-фагомин [3], перспективный иммуностимулирующий препарат, способный ингибировать адгезию бактерий на поверхности слизистой. Сочетание Соногашира использовалось на начальной стадии получения целевого продукта. Кросс-сочетание (*E*)-винилбромида C8 с (триметилсилил)ацетиленом в присутствии PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N в тетрагидрофуране (I) с последующим образованием РМР эфира через реакцию Мицунобу (II) приводит к енину C9 с выходом 44% (Рисунок 1.3).

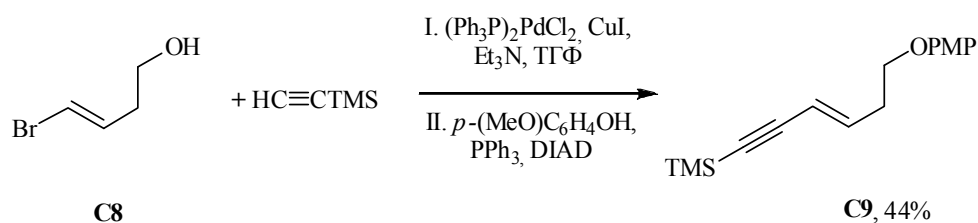


Рисунок 1.3 – Синтез предшественника *L*-5-эпи-фагомина

Высокая хемоселективность кросс-сочетания Соногашира нашла применение в тотальной синтезе *N*-алкиламида спилантола и его аналога [4], представляющих интерес для стоматологии в качестве анестезирующих препаратов. Кросс-сочетание доступной и дешевой смеси изомеров 1-бром-1-пропена **C10** (*E/Z* 60:40) с пент-4-ин-1-олом **C11** в условиях каталитической системы Pd(PPh₃)₄, CuI, DIPA в DMF при комнатной температуре позволило получить (*E*)-окт-6-ен-4-ин-1-ол **C12** с 95% dr и выходом 53% (Рисунок 1.4).

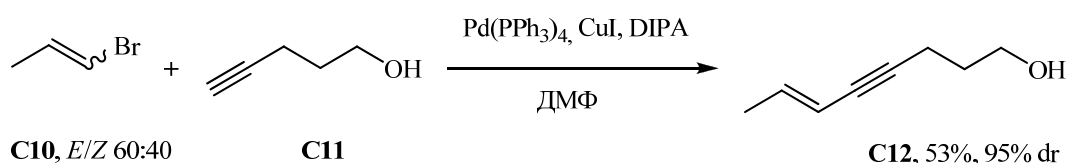


Рисунок 1.4 – Синтез (*E*)-окт-6-ен-4-ин-1-ола в синтезе спилантола

В работе [5] сообщалось об использовании реакции Соногашира в синтезе производных углеводов на основе соответствующих винилгалогенидов. Кросс-сочетание (*E*) - и (*Z*)-винилбромидов **C13** с фенилацетиленом **C14** в присутствии Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI и *i*-Pr₂NH в диметилформамиде приводит к соответствующим (*E*) - и (*Z*)-енинам **C15** с полной стереоселективностью и отличными выходами (Рисунок 1.5).

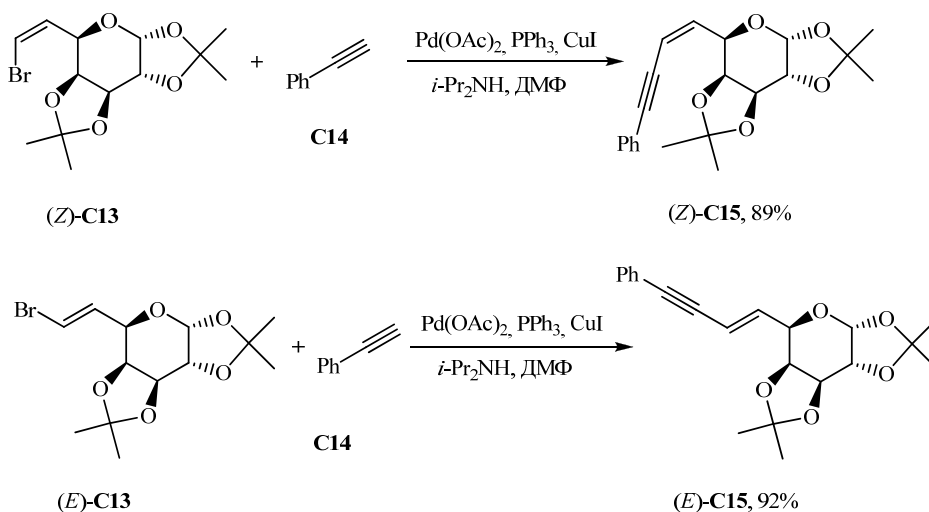


Рисунок 1.5 – Использование сочетания Соногашира в синтезе производных ениновых углеводов

Китайскими исследователями [6] разработан тотальный синтез (-)-форбакетала А, представляющего собой трициклический сестерпеноид, выделенный из морской губки *Phorbas sp.* Данный препарат проявляет высокую цитотоксичность против колоректального рака человека. Кросс-сочетание Соногашира хирального винилбромида **C16** с этинил(триметилсиланом) при комнатной температуре в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и Et_3N в среде тетрагидрофурана и последующее удаление TMS-группы с использованием фторида аммония в метаноле приводит к (*S,E*)-триенину **C17** с выходом 90% (Рисунок 1.6).

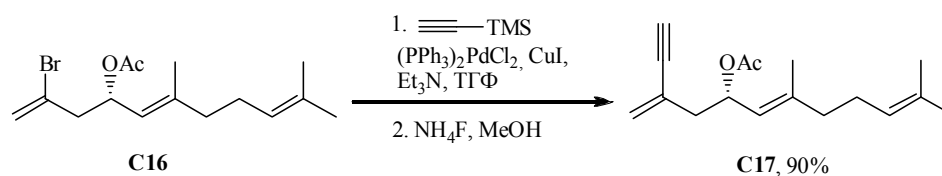


Рисунок 1.6 – Синтез предшественника (-)-форбакетала А

В 2019 году в стереоселективном синтезе маресина $\text{MaR2}_{\text{n-3 DPA}}$, нового противовоспалительного препарата [7], реакцию Соногашира использовали на первой стадии построения n-3 структуры докозапентаеновой кислоты.

Кросс-сочетание *E,E*-винилиодида **C18** с терминальным алкином **C19** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , и Et_2NH привело к ключевому предшественнику **C20** с 50% выходом (Рисунок 1.7).

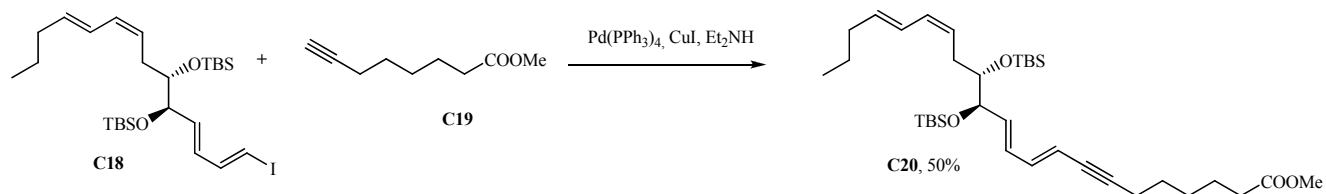


Рисунок 1.7 – Стереоселективный синтез ключевого предшественника в синтезе противовоспалительного препарата маресина $\text{MaR2}_{\text{n-3 DPA}}$

Сочетание Соногашира использовалось на двух ключевых стадиях тотального стереоконтролируемого синтеза пирроксантина [8], являющегося каротиноидом ранее выделенным из морских динофлагеллят *Gyrodinium resplendens*. На начальной стадии кросс-сочетание этил (*E*)-2,3-дибромакрилата **C21** с енином **C22** в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и CuI в смеси ТГФ/ Et_3N при комнатной температуре дает сложный эфир **C23** с 87% выходом (Рисунок 1.8).

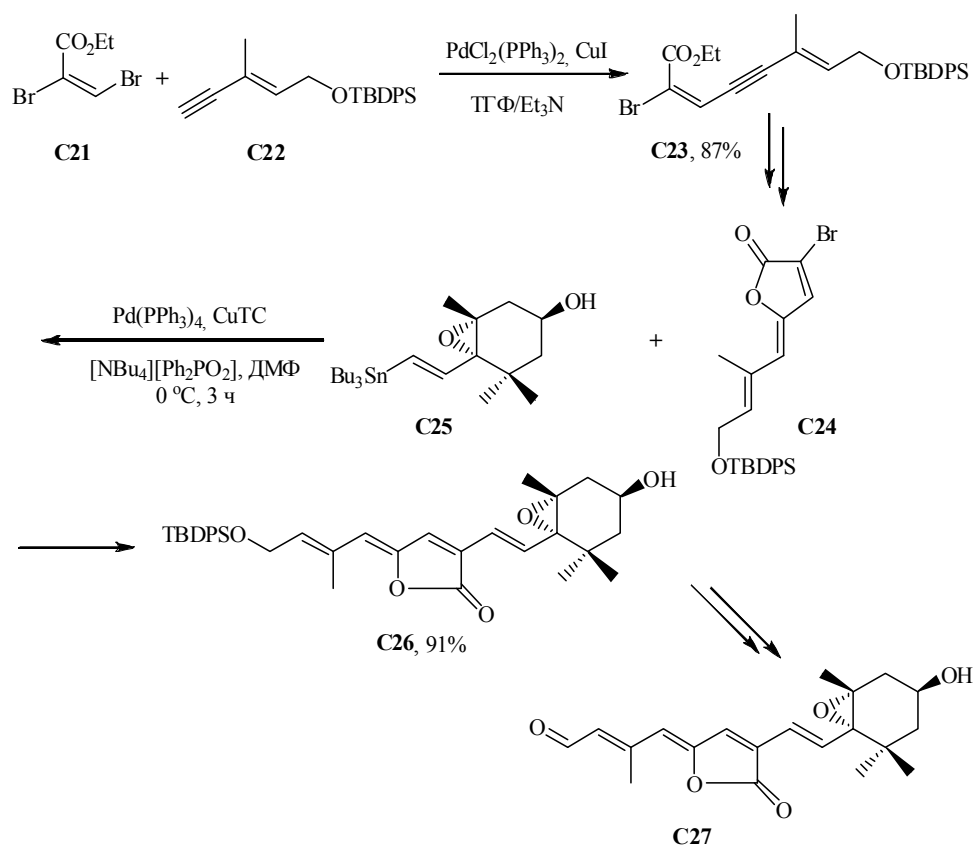


Рисунок 1.8 – Стереоконтролируемый синтез пирроксантина

Енин **C23** в несколько стадий трансформировали в bromированный γ -алкилиденбутенолид **C24**, который реагирует с легкодоступным винилстаннаном **C25** в условиях реакции Стилла ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuTC , $[\text{NBu}_4][\text{Ph}_2\text{PO}_2]$, DMF, 0°C , 3 ч) с получением продукта **C26** в виде *trans*-изомера с выходом 91%. Полученное соединение в несколько этапов превращали в ключевой лактон **C27**. Второй полупродукт **C30** получали реакцией Соногашира фосфоната **C29** с енином **C28**. Конденсация **C27** с **C30**

по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу гладко приводит к пирроксантину с выходом 30% (Рисунок 1.9).

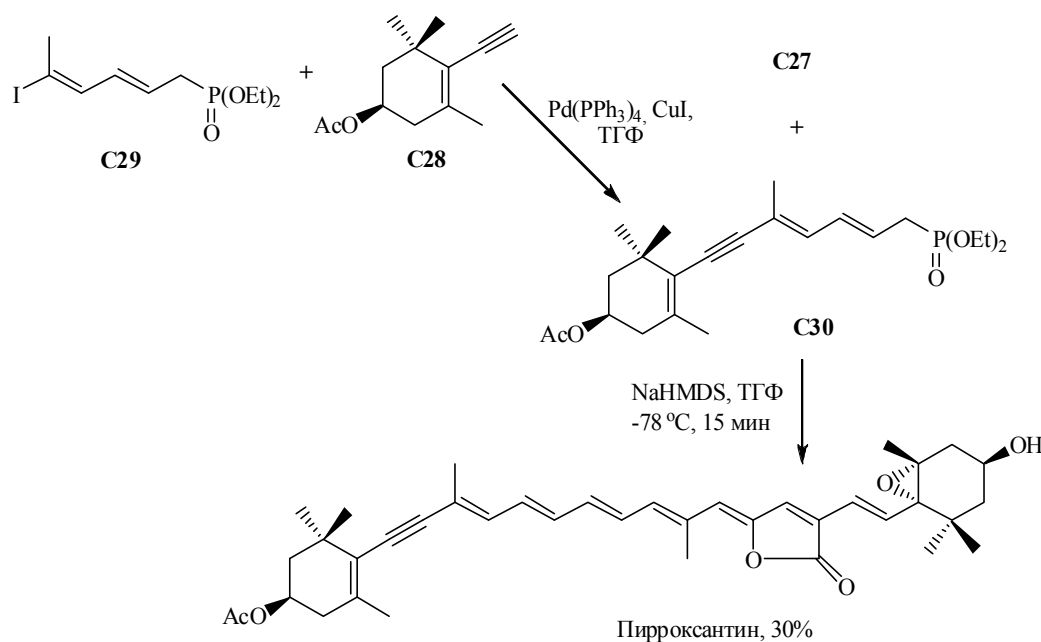


Рисунок 1.9 – Стереоконтролируемый синтез пирроксантина

Группой китайских исследователей разработан синтез мощных противораковых препаратов [9], ингибиторов белка теплового шока (Hsp90), с использованием реакции Соногашира. Кросс-сочетание (*Z*)-винилиодида **C31** с терминальным алкином **C32** при температуре -10 °C в присутствии Pd(PPh₃)₄, CuI и DIPEA в ТГФ приводит к енину **C33** с 78% выходом и стереоселективностью *Z/E* > 20:1 (Рисунок 1.10).

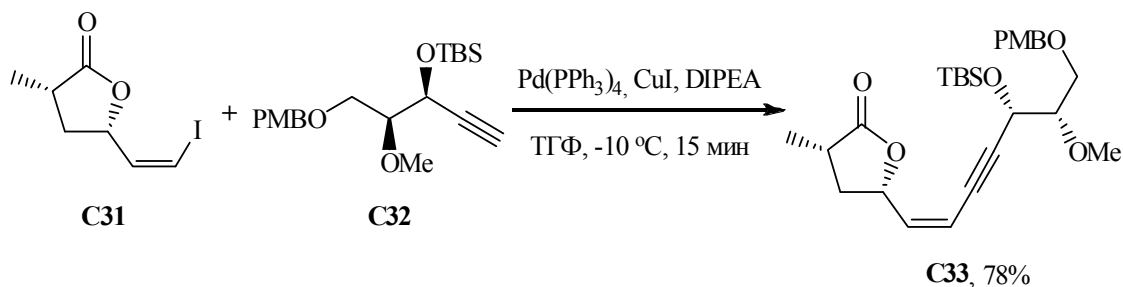


Рисунок 1.10 – Синтез енина **C33** в синтезе ингибитора белка теплового шока (Hsp90)

В работе [10] сообщалось об использовании реакции Соногашира в синтезе 13(*S*)-ДНАНЛА, нового фармацевтического средства, проявляющего противодиабетические и противовоспалительные свойства. На ключевой стадии этого синтеза кросс-сочетание лабильного винилиодида **C34** с алкином **C35** в присутствии Pd(PPh₃)₄, CuI и Et₂NH в бензоле и последующим удалением силильной группы с помощью TBAF дает спирт **C36** с выходом 34% (Рисунок 1.11).

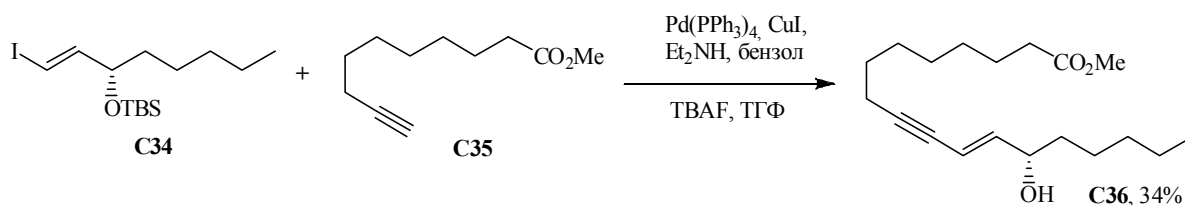


Рисунок 1.11 – Синтез предшественника противодиабетического средства 13(*S*)-ДНАНЛА

Реакция Соногашира в 2020 году была успешно использована канадскими исследователями [11] в синтезе экзоциклических енамидов, обладающих разнообразной фармакологической активностью. Кросс-сочетание циклического β-галогенамида **C37** с фенилацетиленом **C38** в присутствии Pd(PPh₃)₄, CuI, *i*-Pr₂NH/DMF (3:1) приводит к целевому продукту **C39** с выходом 73% (Рисунок 1.12).

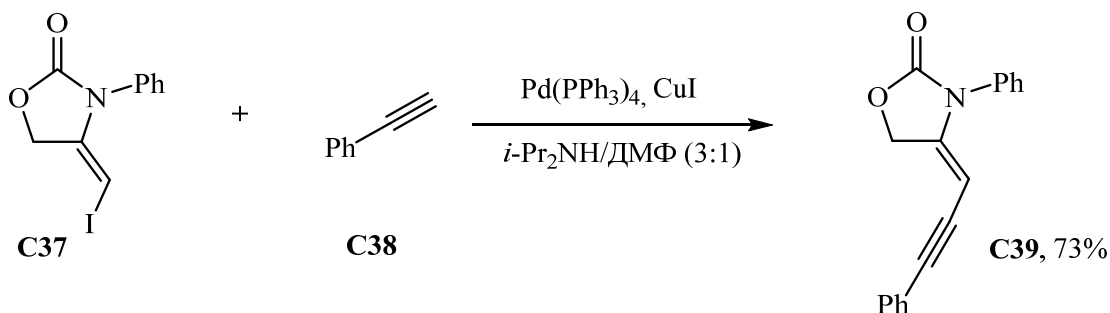


Рисунок 1.12 – Синтез экзоциклических енамидов на основе реакции Соногашира

Стриголактоны – это сигнальные молекулы терпеноидного происхождения, которые контролируют различные процессы развития и

функционирования растений. Недавно был идентифицирован стриголактон из корневых экссудатов кукурузы – зеалактон 1a/b. Зеалактон считается перспективной молекулой, влияющей на передачу сигналов в ризосфере, однако оценке биологической активности препятствует его низкая природная распространенность и относительная химическая нестабильность.

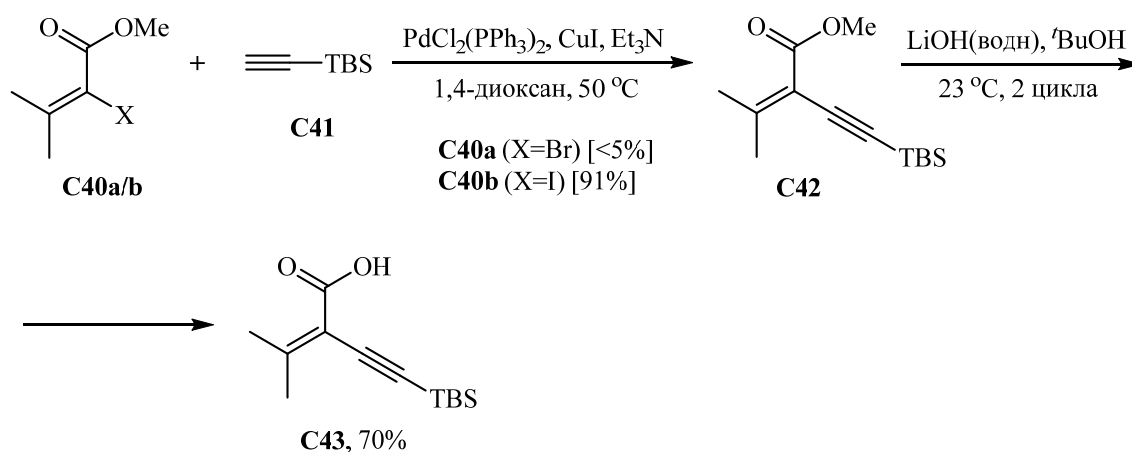


Рисунок 1.13 – Синтез предшественника зеалактона с использованием сочетания Соногашира

В 2020 году был разработан тотальный синтез зеалактона a/b [12] с использованием сочетания Соногашира (Рисунок 1.13). Кросс-сочетание винилбромида **C40a** с моно-TBS-ацетиленом **C41** приводит к енину **C42** с низким выходом (<5%). Однако соответствующий винилиодид **C40b** проявляет высокую реакционную способность в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI и Et_3N в 1,4-диоксане с образованием **C42** с высоким выходом. Последующее омыление метилового эфира **C42** с использованием водного гидроксида лития в *трет*-бутаноле дает ключевой предшественник **C43** с 70% выходом (Рисунок 1.13).

Сообщалось [13] об использовании сочетания Соногашира в тотальном синтезе (-)-спироченсилада **A**, обладающего антигипертензивной и антимикробной активностью (Рисунок 1.14).

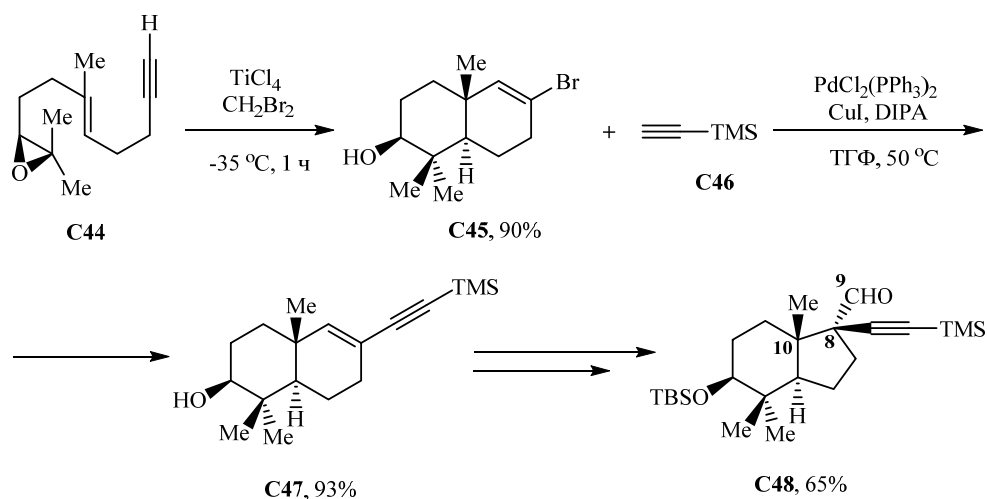


Рисунок 1.14 – Кросс-сочетание Соногашира в тотальном синтезе (-)-спироченсилада А

С целью проведения эффективного стереоселективного синтеза ключевого предшественника (-)-спироченсилада А **C48**, который имеет два vicинальных четвертичных хиральных центра при C8 и C10, на первой стадии необходимо энантиоселективно получить галогенированный декалин **C45** с тремя стереогенными центрами путем последовательной катионной циклизации, инициированной эпоксидом **C44**, и реакции нуклеофильного бромирования. Кросс-сочетание винилбромида **C45** с алкином **C46** в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , DIPA в ТГФ приводит к енину **C47** с выходом 93% (Рисунок 1.14).

На основе реакции Соногашира разработана простая и эффективная схема синтеза нового нортритерпеноида – пропиндилактона G, обладающего широким спектром биологической активности [14]. В результате кросс-сочетания винилбромида **C49** с этинилтриметилсиланом, катализируемого $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ образуется енин **C50** с выходом 88% (Рисунок 1.15).

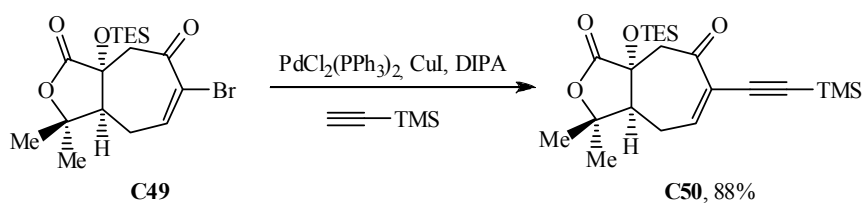


Рисунок 1.15 – Синтез предшественника пропиндилактона G

В 2019 году китайскими исследователями разработан новый метод синтеза разнообразных синтетически ценных 2-гидроксиметил-1,3-енинов [15] с высокой *Z*-стереоселективностью на основе Rh(I)-катализируемого декарбоксилирующего C-C сочетания. Реакция Соногашира использовалась для подтверждения регио- и стереоселективности этого метода. Кросс-сочетание (*E*)-винилиодида **C51** с фенилацетиленом в присутствии Pd(PPh₃)₄, CuI и пирролидина дает репрезентативное соединение **C52** с выходом 73% (Рисунок 1.16). ¹H- и ¹³C-ЯМР и NOESY анализы полученного продукта **C52** согласуются с результатами соединения, который был синтезирован на основе Rh(I)-катализируемого декарбоксилирующего C-C сочетания.

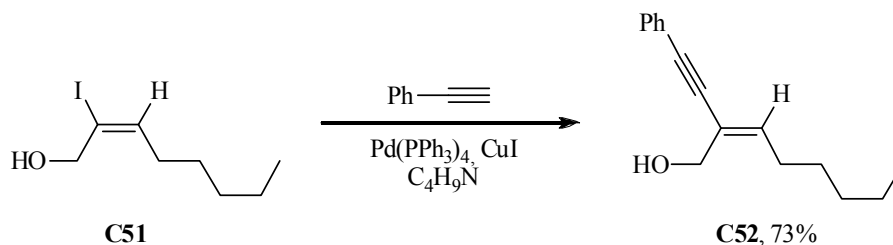


Рисунок 1.16 – Подтверждение стереоселективности Rh(I)-катализируемого декарбоксилирующего C-C сочетания с использованием реакции Соногашира

1.2 Pd-катализируемая реакция Хека в синтезе фармакозначимых соединений

В последнее время растет количество нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона. В работе [16] сообщалось о синтезе (±)-джиадифенина – низкомолекулярного нейротрофина с использованием реакции Хека. Внутримолекулярная циклизация Хека винилбромида **C53** в присутствии Pd(OAc)₂, P(*o*-tol)₃ и Et₃N приводит к ключевому предшественнику **C54** с выходом 99% (Рисунок 1.17).

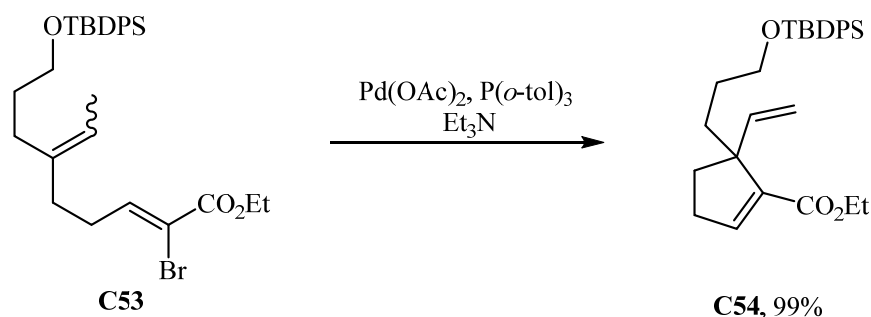


Рисунок 1.17 – Синтез ключевого предшественника (\pm)-джиадифенина с использованием реакции Хека

На основе сочетания Хека группой американских ученых был разработан эффективный стереоселективный синтез γ,δ -бифункциональных гомоаллильных спиртов и эфиров – биологически активных веществ [17]. Кросс-сочетание винилбороната **C55** с этилакрилатом **C56** в присутствии Pd(OAc)_2 и Na_2CO_3 в N,N -диметилацетамиде дает диен **C57** с выходом 87% и высокой Z -селективностью (Рисунок 1.18).

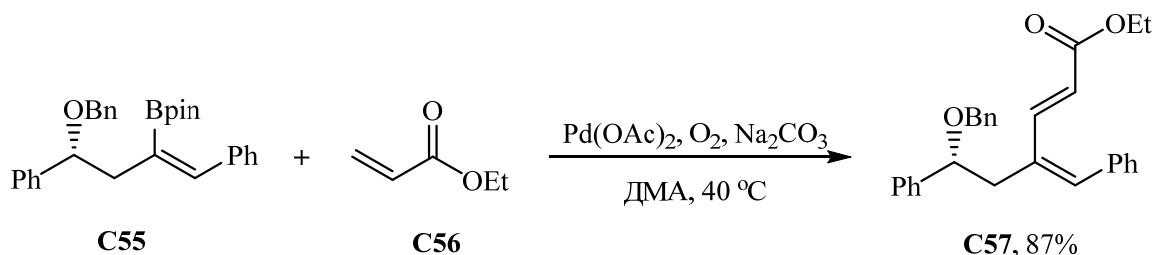


Рисунок 1.18 – Стереоселективный синтез γ,δ -бифункциональных гомоаллильных эфиров

Простагландин E_2 (PGE_2) вырабатывается в ответ на воспалительные процессы. Поскольку простагландины быстро метаболизируются, количественное определение конечных мочевых метаболитов затруднено. Кето метаболит в плазме является ненадежным биомаркером для определения уровня PGE_2 , поскольку он имеет короткий период полураспада и подвержен дальнейшему метаболизму, приводящему к тетраному- PGEM [18]. PGEM повышается у пациентов с муковисцидозом, коррелирует с вирусной нагрузкой плазмы при ВИЧ и увеличивается при многих типах рака [19].

В поддержку клинического исследования группой Гари А. Суликовского на основе реакции Хека в 2020 году был синтезирован d₁₁-тетранор-PGE₁ [20], перспективный мочевой биомаркер для оценки и скрининга риска рака. На ключевой стадии сочетание Хека иодоенона **C58** с акролеин диэтилацеталем **C59** с в условиях Джеффри (Pd(OAc)₂, TBACl, Bu₃N, DMF) получен сложный эфир **C60** с выходом 28%. Несмотря на низкий выход **C60**, реакция Хека позволила перейти к дальнейшему синтезу тетранора-PGE₁ с хорошим выходом (Рисунок 1.19).

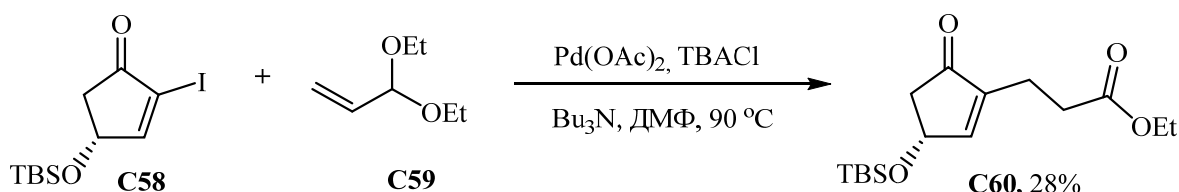


Рисунок 1.19 – Синтез ключевого предшественника d₁₁-тетранора-PGE₁

Реакция Хека нашла широкое применение в синтезе 3-винилиндолов, обладающих высокой цитотоксической активностью против раковых клеток молочной железы. Pd/C катализируемое сочетание Хека 3-йод-1-метил-1-хиндолом **C61** с терминальными алкенами **C62a** и **C62b** при ультразвуковом воздействии приводит к соответствующим 3-винилиндольным производным **C63a/b** с хорошими выходами [21] (Рисунок 1.20).

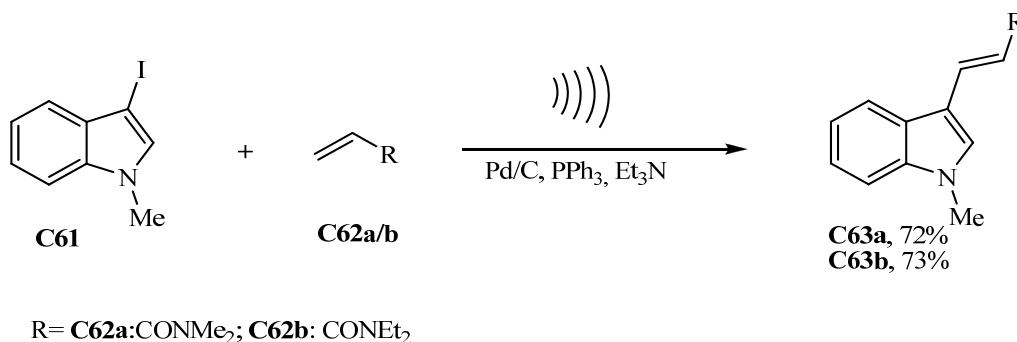


Рисунок 1.20 – Применение сочетания Хека в синтезе 3-винилиндолов

В работе корейских исследователей [22] сообщалось об использовании реакции Хека при получении производных дигидробензоксазола, обладающих разнообразной биологической активностью.

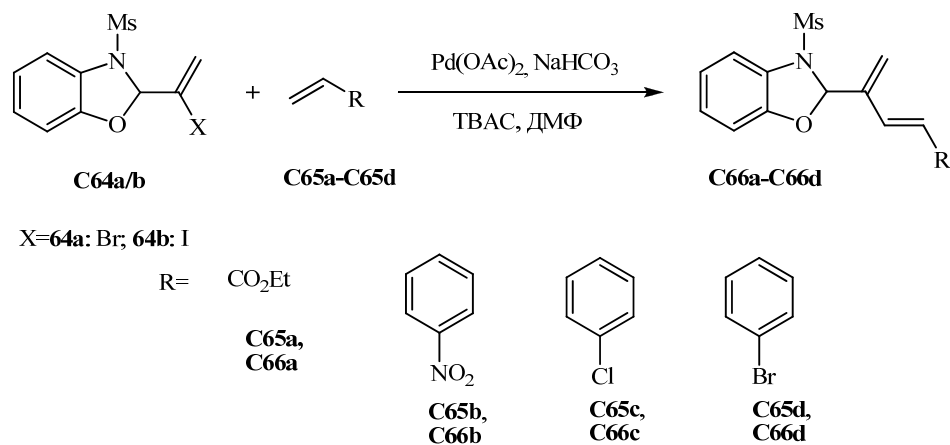


Рисунок 1.21 – Синтез биологически активных производных дигидробензоксазола

Сочетание Хека винилбромида **C64a** с этилакрилатом **C65a** в присутствии Pd(OAc)₂, NaHCO₃ и тетрабутиламоний хлорида (ТВАС) в ДМФ приводит к соответствующему диену **C66a** с 38% выходом, тогда как реакция винилиодида **C64b** с этилакрилатом давала тот же продукт с лучшим выходом 55%. Сочетание винилиодида **C64b** с замещенными стирилами (**C65b-C65d**) обеспечивали хорошие выходы (70-79%) соответствующих диенов (**C66b-C66d**) (Рисунок 1.21).

Реакция Хека использовалась в тотальном энантиоконтролируемом синтезе аллелопатического биснорсесквитерпена (+)-3-оксо-α-инола. Внутримолекулярная реакция Хека соединения **C67** в присутствии Pd(OAc)₂, P(*o*-tol)₃ и Et₃N в ацетонитриле приводит к **C68** с 94% выходом [24]. Последующее десилилирование **C68** с использованием HF/пиридина дает аллиловый спирт **C69**, который окисляется ТРАР/НМО с получением енона **C70**, на заключительной стадии РМВ-группа отщепляется с помощью трифторуксусной кислоты с образованием целевого (+)-3-оксо-α-инола **C71** с выходом 74% (Рисунок 1.22).

Реакция Хека является одной из самых распространенных стереоселективных реакций для создания углерод-углеродных связей и часто применяется в синтезе антибиотиков. В синтезе этнангиена, макролидного антибиотика против грамотрицательных бактерий, реакция Хека

используется на конечной стадии создания уникальной 42-членной структуры поликетида [96].

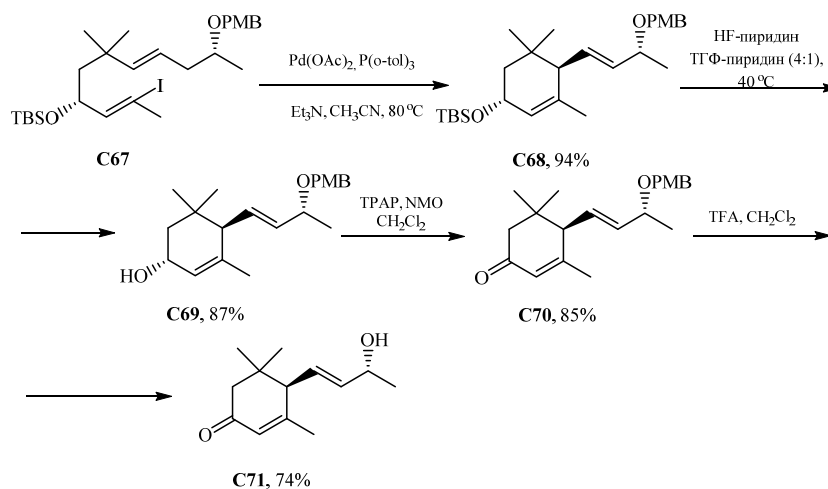


Рисунок 1.22 – Энантиоконтролируемый синтез

(+)-3-оксо- α -ионола на основе внутримолекулярной реакции Хека

Реакция этерификации по Ямагучи между кислотой **C76** и спиртом **C77** с последующей макроциклизацией Хека дает макроцикл **C78** с отличным выходом и диастереоселективностью ($E/Z > 20:1$) [24] (Рисунок 1.23).

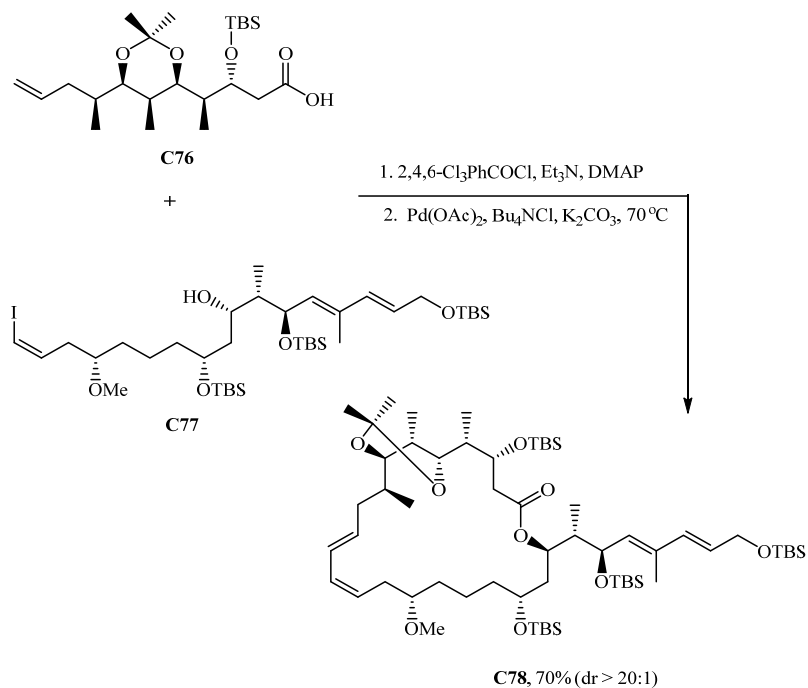


Рисунок 1.23 – Применение реакции Хека на стадии создания уникальной 42-членной структуры поликетида

Бензоксазолы с дитерпеновым фрагментом принадлежат к важному классу алкалоидов, обладающих высокой противотуберкулезной активностью. В 2018 году сообщалось об использовании реакции Хека в многостадийном синтезе (+)-псевдоптероксазола с общим выходом 43%. Региоселективная реакция Хека α -пирона **C73** и винилиодида **C74** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и Ag_2CO_3 приводит к образованию промежуточного диена **C75** с высокой стереоселективностью ($E/Z > 19:1$) [23] (Рисунок 1.24).

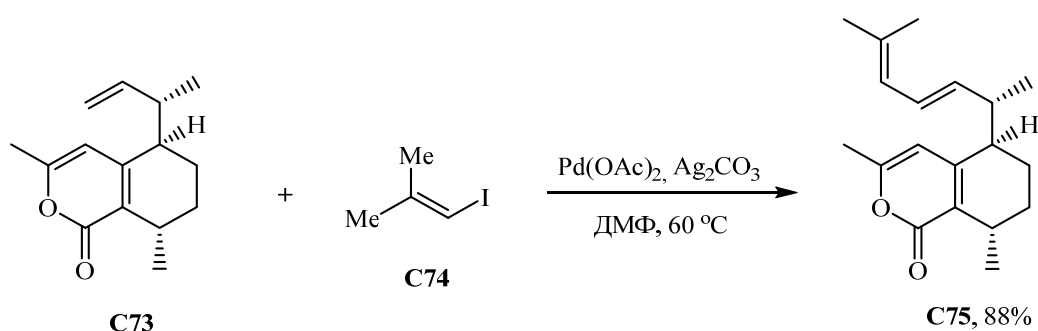


Рисунок 1.24 – Использование реакции Хека в многостадийном синтезе (+)-псевдоптероксазола

В Калифорнийском университете был разработан эффективный метод тотального синтеза алкалоидов типа В: (-)-дафлонгамина Н и (-)-изодафлонгамина Н. Реакция Хека используется на начальной стадии получения трициклической структуры. В результате внутримолекулярной циклизации Хека винилбромида **C79** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 и Et_3N в ацетонитриле образуется трициклический диен **C80** с выходом 72% [25] (Рисунок 1.25).

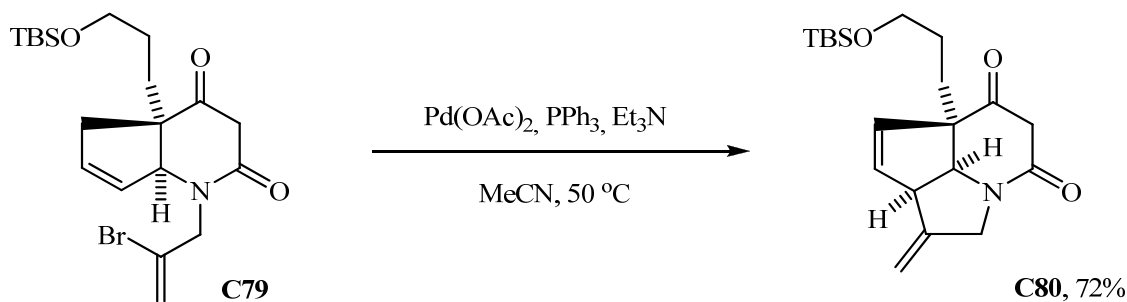


Рисунок 1.25 – Получение трициклической структуры алкалоидов путем внутримолекулярной циклизации Хека

Реакция Хека позволила решить проблему получения карбоциклического звена в синтезе уникального трициклического дитерпеноида – винигрола, который является мощным антагонистом фактора некроза опухоли, способным приостановить прогрессирование ВИЧ-инфекции. Карбоциклическое соединение **C82** с 67% выходом получали с помощью Pd-катализируемой каскадной циклизации Хека винилиодида **C81** [26] (Рисунок 1.26).

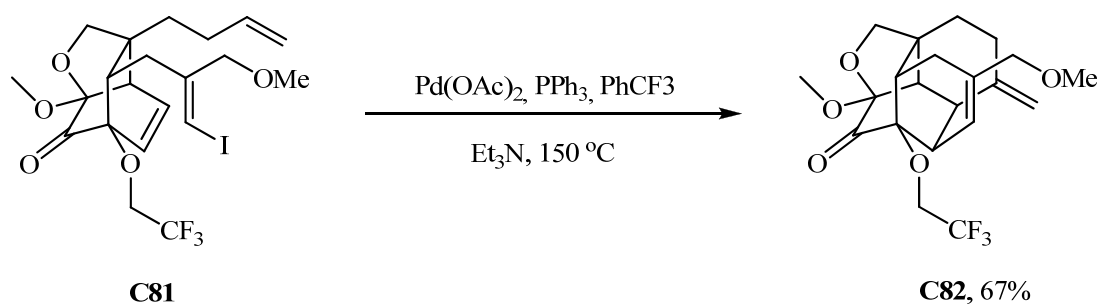


Рисунок 1.26 – Синтез карбоциклического звена винигрола на основе реакции Хека

В 2020 году сообщалось о применении реакции Хека в синтезе 1 α ,25-дигидрокси-2 β -(3-гидроксипропокси)витамина D₃ (ED-71), эффективного препарата для лечения остеопороза. На стадии создания А-кольца внутримолекулярная реакция Хека винилиодида **C83** в присутствии PdCl₂(PPh₃)₂ в MeCN дает экзоциклический диен **C84** с превосходным выходом [27, 70] (Рисунок 1.27).

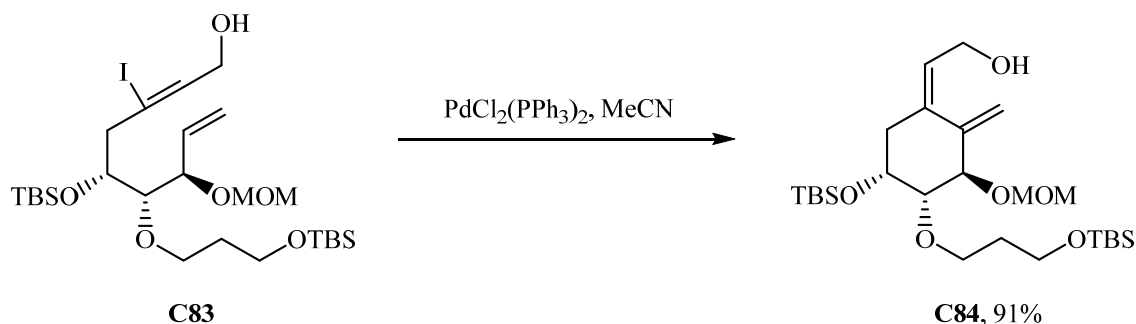


Рисунок 1.27 – Синтез А-кольца 1 α ,25-дигидрокси-2 β -(3-гидроксипропокси)витамина D₃ (ED-71)

β -Карболин, также известный как норгарман, является одним из важных классов индольных алкалоидов, имеющих трициклическую пиридо[3,4-*b*]индольную кольцевую структуру. С1-замещенные тетрагидро- β -карболина (ТНВС) обладают широким спектром фармакологической активности (противовоспалительной, противовирусной, антипротозойной, антиоксидантной и антиноцицептивной).

Группой австралийских исследователей на основе реакции Хека был синтезирован ряд ТНВС **C88**. Сочетание броминдола **C85** с электронодефицитными терминальными алкенами **C86** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 в толуоле дает аддукт **C87**, который подвергается реакции Михаэля с образованием целевого карболина **C88** [28] (Рисунок 1.28).

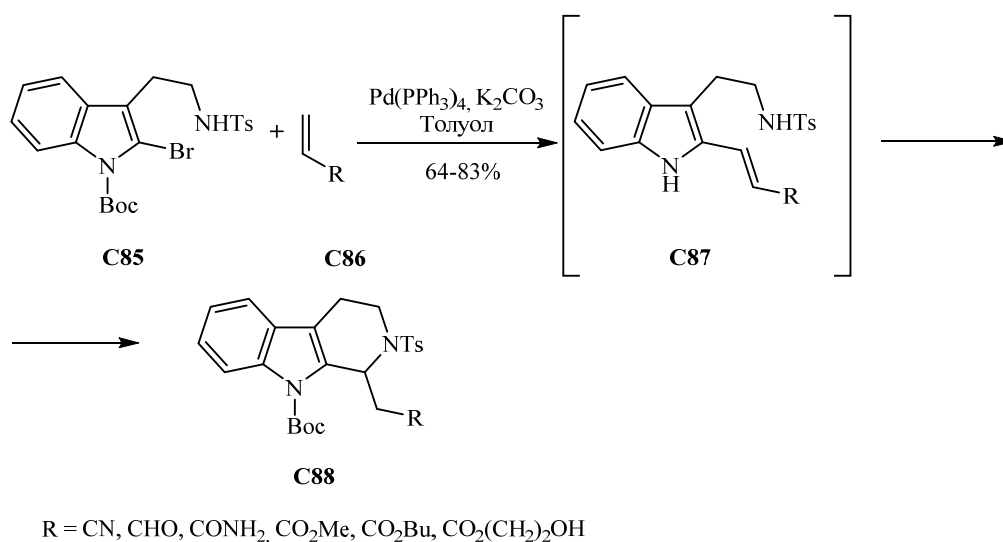


Рисунок 1.28 – Синтез ряда С1-замещенных тетрагидро- β -карболинов на основе сочетания Хека

На основе сочетания Хека была разработан синтез аналогов нуклеозидов, обладающих противовирусной и противоопухолевой активностью. Сочетание **C89**, имеющего пиранозильную группу и **C90** с использованием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и PPh_3 в качестве лиганда приводит к целевому диену **C91** с выходом 18% [29]. Предположено, что электронная структура и форма модифицированного гликона оказывают значительное влияние на выход 5-((2-метоксикарбонил)винил)уридина (Рисунок 1.29).

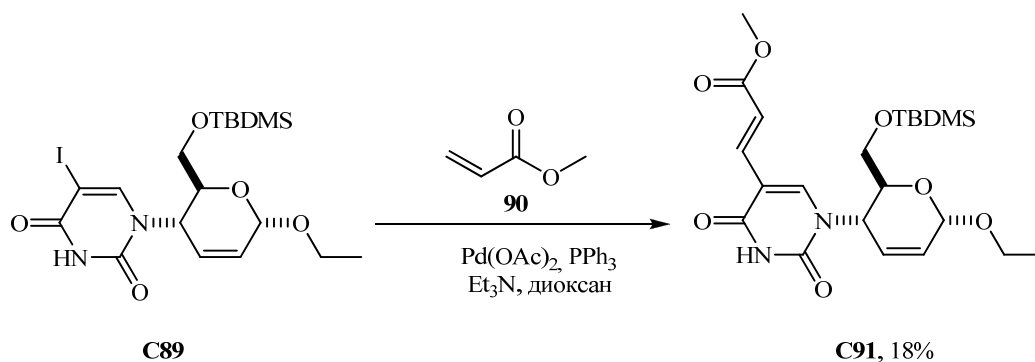


Рисунок 1.29 – Синтез 5-((2-метоксикарбонил)винил)уридина

Также сообщалось об использовании реакции Хека для синтеза 5-алкенил-2'-дезоксинуридина, который используется в качестве субстрата термостабильных ДНК-полимераз (Рисунок 1.30).

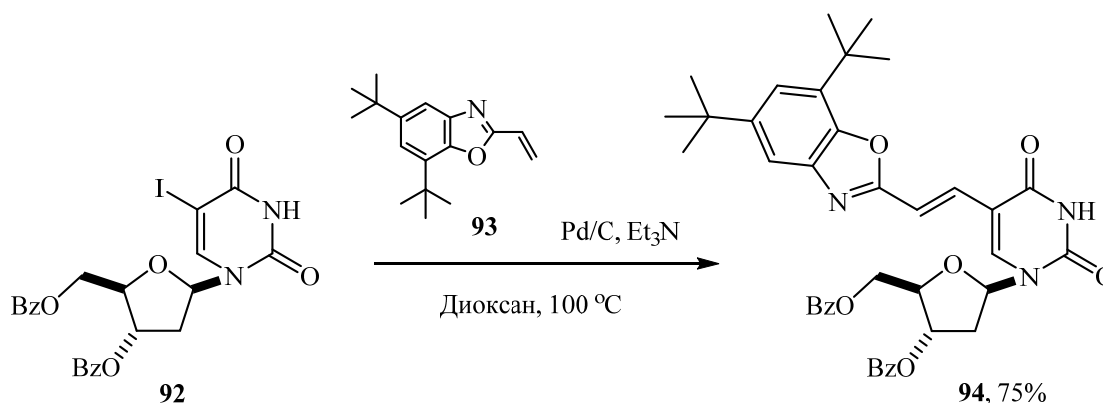


Рисунок 1.30 – Синтез 5-алкенил-2'-дезоксинуридина в качестве субстрата термостабильных ДНК-полимераз

Сочетание защищённого 5-иоднуклеозидного аналога **C92** с производным бензоксазола **C93** в присутствии Pd/C и Et_3N в диоксане привело к образованию целевого модифицированного нуклеозида **C94** с высоким выходом [68] (Рисунок 1.30).

Реакция Хека нашла применение в синтезе аналога нанноцистина А – **LQ18**, обладающего противораковой активностью. На заключительной стадии внутримолекулярная циклизация винилиодида **C95** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и Cs_2CO_3 дает **LQ18** с 55% выходом [69] (Рисунок 1.31).

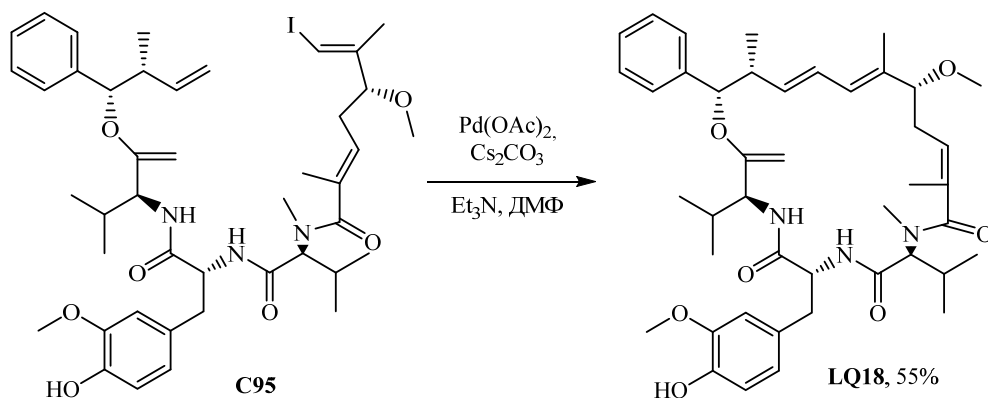


Рисунок 1.31 – Применение реакции Хека в синтезе аналога
нанноцистина А – LQ18

В работе [30] сообщается об эффективном методе синтеза полиенов (Рисунок 1.32), проявляющих разнообразную биологическую активность антибиотиков, противораковых агентов, антиоксидантов и фотозащитных агентов [74, 75].

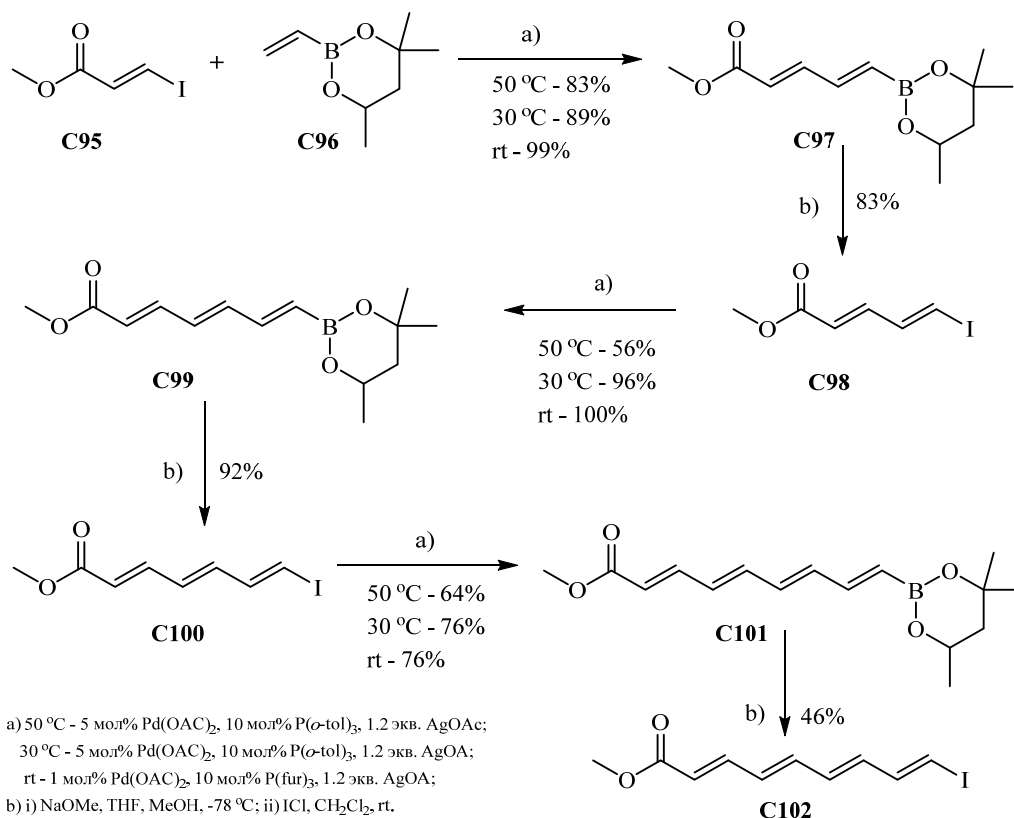


Рисунок 1.32 – Синтез полиенов
на основе реакций сочетания Хека и иодоборонирования

1.3 Pd-катализируемые реакции Сузуки-Мияура и Стилле в синтезе БАВ

В 2021 году химики Майкл Вуд, Дэниел Клосовски и Стивен Мартин из Техасского университета разработали кратчайший синтез (\pm)-альстохоларизина **E** [31], нейроактивного индолового алкалоида, пентациклического монотерпеноида, выделенного в 2014 году из листьев *Alstonia scholaris* [76]. На основе кросс-сочетания Сузуки-Мияуры винилиодида **C106** с индолбороновой кислотой **C105** был получен оксагидроизохинолон **107**. Однако конкурентное протодеборирование 2-гетероциклических бороновых кислот является хорошо известной проблемой в кросс-сочетании Сузуки-Мияура [32] (Рисунок 1.33).

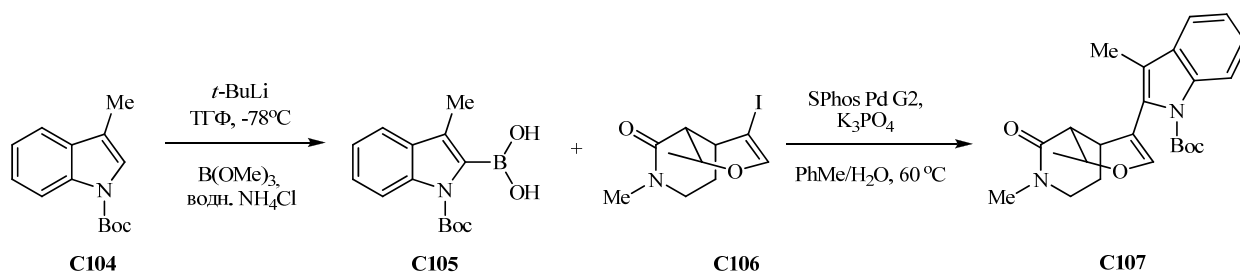


Рисунок 1.33 – Синтез предшественника (\pm)-альстохоларизина **E**

C104 обрабатывали *tert*-бутиллитием с последующим быстрым добавлением триметилбората в THF при -78 °C. После обработки реакционной смеси насыщенным водным раствором хлорида аммония получали бороновую кислоту **C105**, которая была стабильной только при хранении в растворе диэтилового эфира [33]. К сожалению, в результате сочетания **C105** и винилиодида **C104** в стандартных условиях, продукт **C107** выделить не удавалось (Таблица 1, № 1,2). С использованием трех эквивалентов индола **C104** и SPhos Pd G2 (5 мол %), продукт сочетания **C107** был выделен только с выходом 18% (Таблица 1, № 3). Увеличение количества индола **C104** привело к увеличению выхода **C107** (Таблица 1, № 4,5), а увеличение загрузки SPhos Pd G2 до 10 мол % и использование четырех эквивалентов индола **C104** дает **C107** с выходом 79% по массе (Таблица 1, № 6).

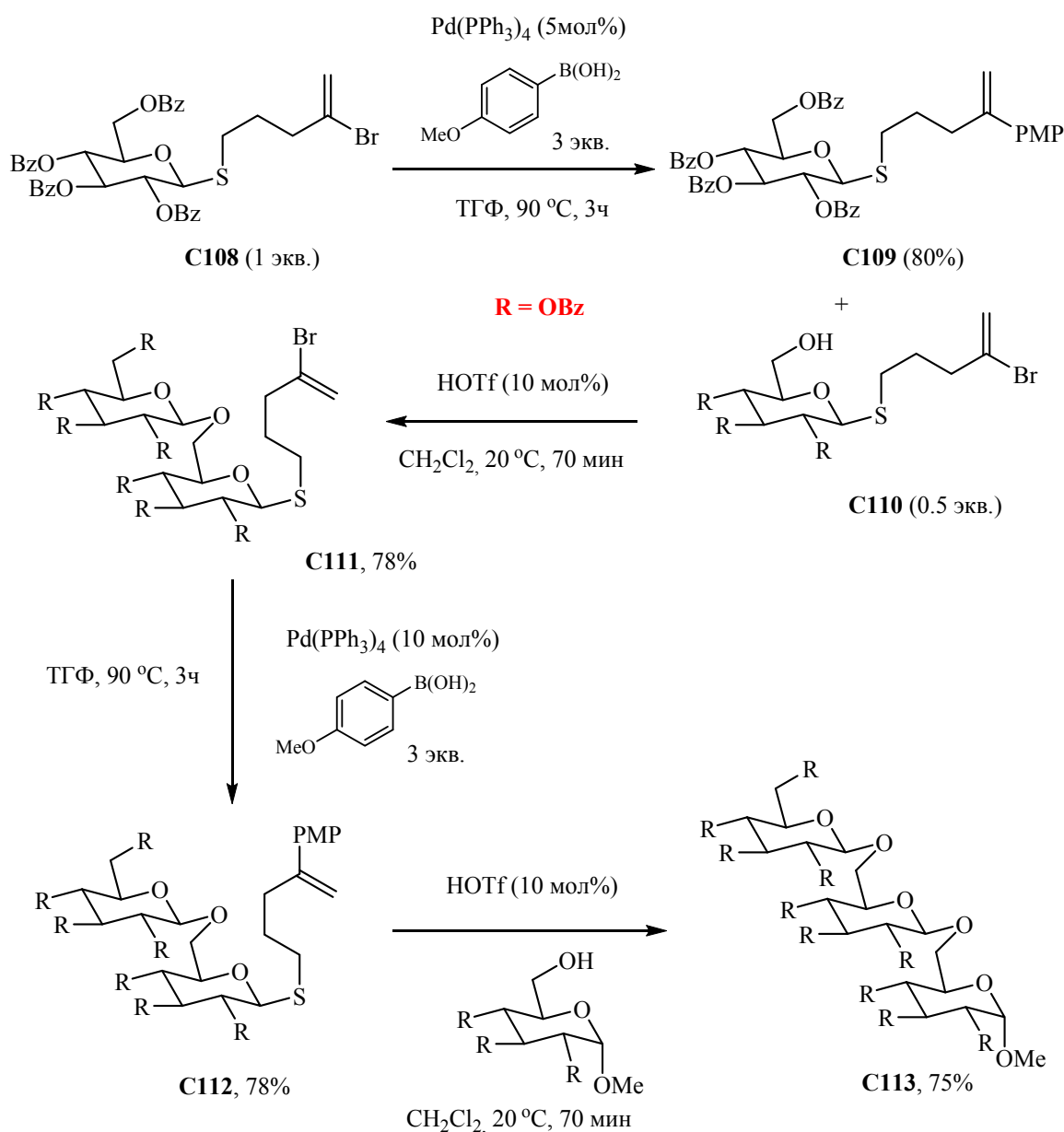
Таблица 1 – Оптимизация условий синтез (±)–альстосхоларизина E

№	104 (экв.)	Условия	Выход ^a , %
1	1.2	Pd(PPh ₃) ₄ (10 мол%), NaHCO ₃ , ТГФ/Н ₂ О (2:1), 80 °С	0 ^b
2	1.2	Pd(OAc) ₂ (10 мол%) / SPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан/Н ₂ О (5:1), 80 °С	0 ^b
3	3	SPhos Pd G2 (5 мол%), K ₃ PO ₄ , PhMe/Н ₂ О, 60 °С	18
4	4	SPhos Pd G2 (5 мол%), K ₃ PO ₄ , PhMe/Н ₂ О, 60 °С	54
5	5	SPhos Pd G2 (5 мол%), K ₃ PO ₄ , PhMe/Н ₂ О, 60 °С	51
6	4	SPhos Pd G2 (10 мол%), K ₃ PO ₄ , PhMe/Н ₂ О, 60 °С	79

^a Выделенный выход после хроматографической очистки.

^b Образование **C107** не наблюдалось.

Реакция Сузуки-Мияура использовалась на двух ключевых стадиях синтеза трисахарида **C113** (Рисунок 1.34). На первой стадии был получен 4-(*n*-метоксифенил)-4-пентенилтиогликозид (MPTG) **C109**, который используется в синтезе сложных олигосахаридов в мягких условиях. Винилбромиды преобразуют в целевые MPTG посредством сочетания Сузуки-Мияура. Кросс-сочетание тиогликозида **C108** с *n*-метоксифенилбороновой кислотой в присутствии 5 мол% Pd(PPh₃)₄ в тетрагидрофуране при 90 °С в течение 3 часов дает MPTG **C109** с 80% выходом [34,35]. Этот результат превзошел все ожидания с учётом потенциально негативной роли серы в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания. Сочетание MPTG **C109** с тиогликозидным акцептором **C110** привело к 78% выходу дисахарида **C111**. Последующее сочетание Сузуки **C111** с *n*-метоксифенилбороновой кислотой дает «активный» донор **C112**. О-Гликозилирование α-метил 2,3,4-три-*O*-бензилглюкозида с избытком **C112** приводит к целевому трисахариду **C113** с выходом 75% (Рисунок 1.34).

Рисунок 1.34 – Синтеза трисахарида **C113**

В работе [36] сообщалось, что δ -борил-гомоаллиловые спирты легко вступают в реакцию кросс-сочетания Сузуки-Мияра с различными (*E*)- и (*Z*)-винилиодидами. Pd-катализируемое сочетание **C114** с (*Z*)-винилиодидом **C115** в присутствии $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , в смеси тетрагидрофуран/ H_2O при комнатной температуре приводит в образованию (*E,Z*)-диена **C116** с 82% выходом. Сочетание Сузуки соединения **C117** с (*E*)-винилиодидом **C118** и (*Z*)-винилиодидом **C115** в присутствии $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CsF в дихлорметане при комнатной температуре дает соответствующие продукты (*Z,E*)-диен **C119** с 84% выходом и (*Z,Z*)-диен **C120** с 69% выходом (Рисунок 1.35).

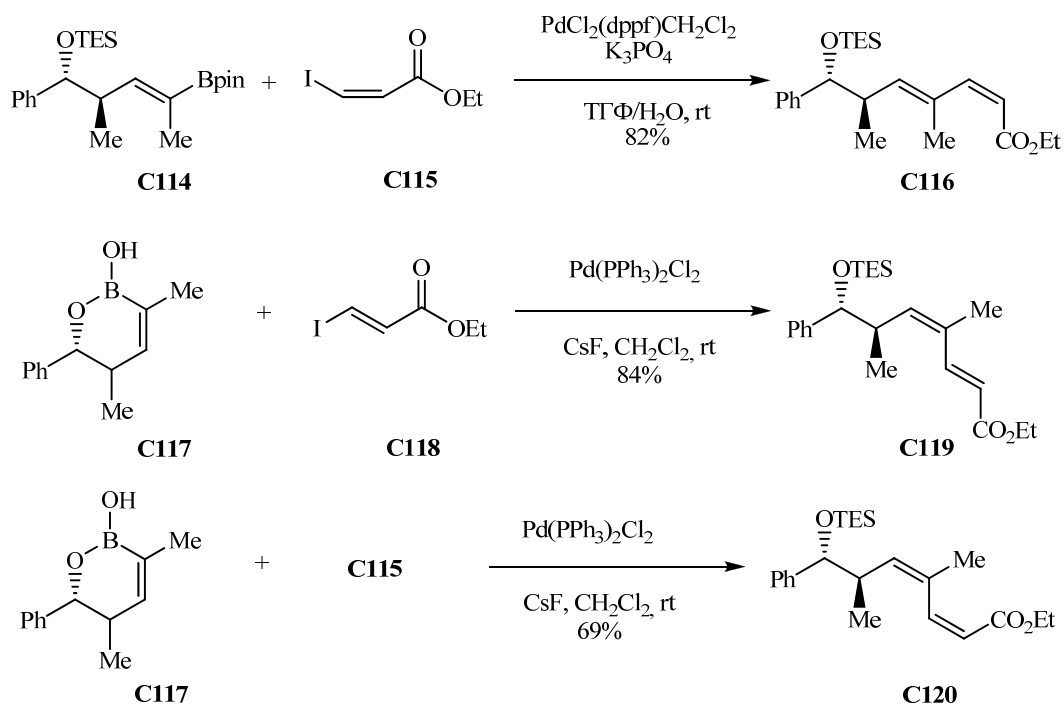


Рисунок 1.35 – Синтез стереохимически чистых (Z,E)- и (Z,Z)-диенов

В работе [40] сообщается об успешном применении Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания в синтезе агрохимикатов. Реакции кросс-сочетания открывают новые, недорогие и более эффективные промышленные пути синтеза новых пестицидов. Кросс-сочетание Сузуки-Мияура использовалась в синтезе крезоксим-метила, синтетического фунгицида из класса стробилуринов, который эффективен против широкого круга грибных патогенов плодовых, кормовых, овощных и технических культур, а также хлебных злаков. Этот синтез включает сочетание бромиды **C129** и бороната **C130** в присутствии $\text{Pd(PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 в толуоле с получением крезоксим-метила с умеренным выходом (Рисунок 1.36).

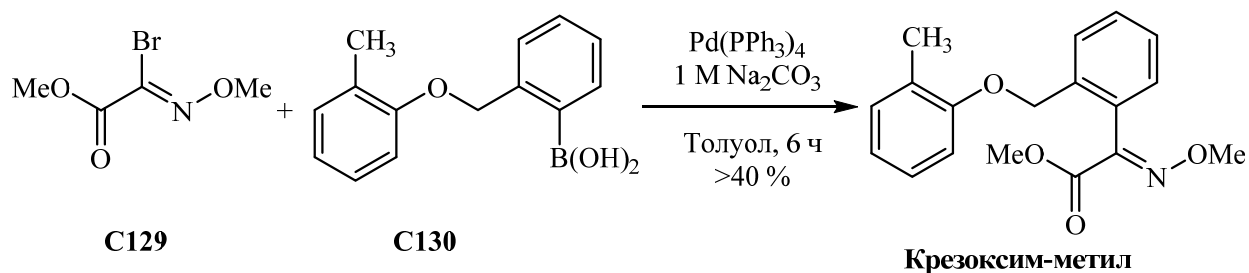


Рисунок 1.36 – Синтез крезоксим-метила

Группа новозеландских исследователей использовали реакцию Сузуки-Мияура для сочетания циклоаддукта Дильса-Альдера **C123** с фенилбороновой кислотой, а также реакцию Стилле для сочетания **C124** с винилтрибутилоловом с получением соответствующих продуктов **C125** и **C126** без потери стереохимической чистоты [38] (Рисунок 1.37).

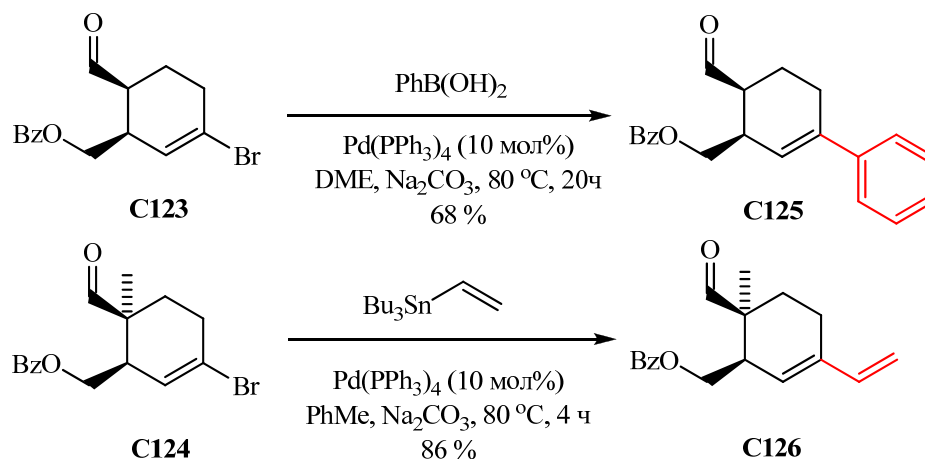


Рисунок 1.37 – Реакции сочетания Сузуки-Мияура и Стилле циклоаддуктов Дильса-Альдера

На основе реакции Сузуки-Мияура была разработана постполимеризационная модификация полимера **C127**. Кросс-сочетание винилиодида **C127** с 7-гептенилбороновой кислотой в присутствии $\text{Pd(PPh}_3)_4$ и K_2CO_3 в диметилформамиде при 85°C в течение 14 часов гладко приводит к образованию полимера **C128** [39] (Рисунок 1.38).

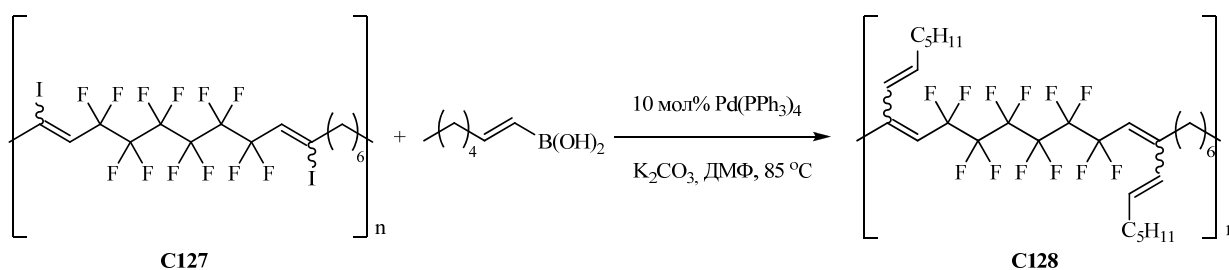


Рисунок 1.38 – Постполимеризационная модификация полимера **C127** на основе реакции Сузуки-Мияура

Американские исследователи в 2021 году использовали реакцию Сузуки-Мияура для диверсификации полученных спироциклических изоиндолонов, обладающих различной биоактивностью [37]. Кросс-сочетание **C121** с фенолбороновой кислотой в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в смеси толуол / этанол / 2 М Na_2CO_3 при 80 °С приводит к образованию спироцикла **C122** с выходом 89 % (Рисунок 1.39).

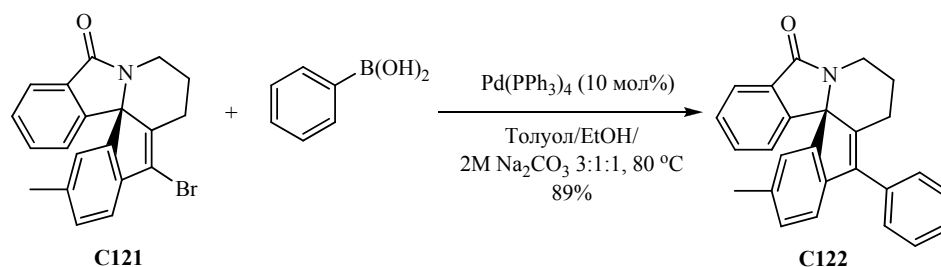


Рисунок 1.39 – Диверсификация спироциклических изоиндолонов на основе кросс-сочетания Сузуки-Мияура

Реакция Сузуки-Мияура нашла широкое применение в синтезе органических полупроводников [41]. С помощью сочетания Сузуки-Мияура были получены уникальные статистические сополимеры **C135a** и **C135b**, содержащие циклопентадитиофеновые и бензотиадиазольные звенья [77] (Рисунок 1.40).

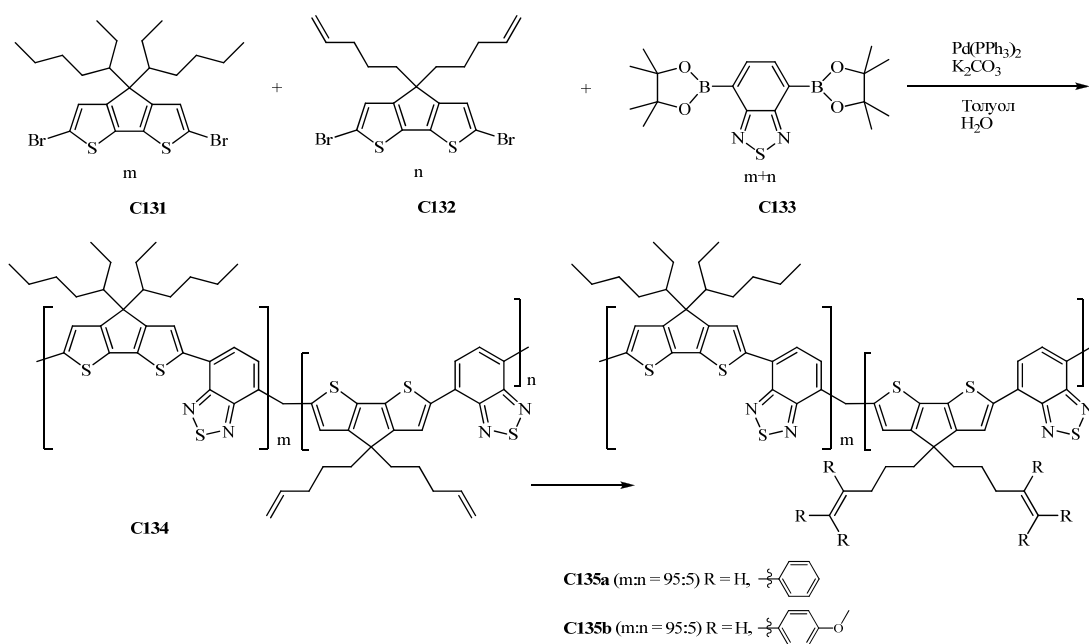


Рисунок 1.40 – Синтез органических полупроводников **C135a** и **C135b**

В работе [42] сообщалось об использовании реакции Сузуки в синтезе полициклических молекул, проявляющие широкий спектр практически полезных свойств. Кросс-сочетание галоциклопентена **C136** с 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-9Н-карбазолом в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и K_2CO_3 в смеси диоксан/вода (4:1) при 100 °С приводит к соединению **C137** с выходом 90% (Рисунок 1.41).

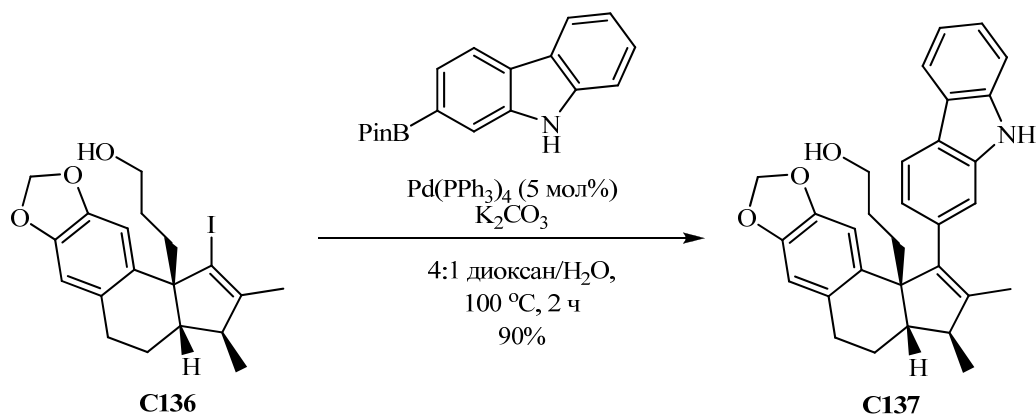


Рисунок 1.41 – Использование реакции Сузуки-Мияура в синтезе полициклических молекул

Реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияура нашла широкое применение в синтезе С2-функционализированных аналогов α -тубулинсвязывающего природного продукта пиронетина, обладающих антипролиферативной активностью против нескольких линий раковых клеток. Кросс-сочетание винилгалогенида **C138** с фенилбороновой кислотой протекает в мягких условиях с получением промежуточного соединения **C139** с умеренным выходом. Синтез **C140** завершается после удаления TBS-защитной группы с помощью $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [43] (Рисунок 1.42).

Реакция Стилле – одна из наиболее распространенных, эффективных и селективных Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания. Впервые о данном методе создания С-С связей в области органического синтеза сообщено в 1978 г. Дж. К. Стилле и Д. Мильштейном. Эта реакция основана на взаимодействии оловоорганических соединений с арил- или алкенилгалогенидами, трифлатами в присутствии каталитических количеств

соединений палладия в мягких условиях. В настоящее время кросс-сочетание Стилле рассматривается как мощный инструмент в тотальном синтезе широкого спектра природных продуктов и неприродных биологически активных соединений, а также ключевых промежуточных продуктов.

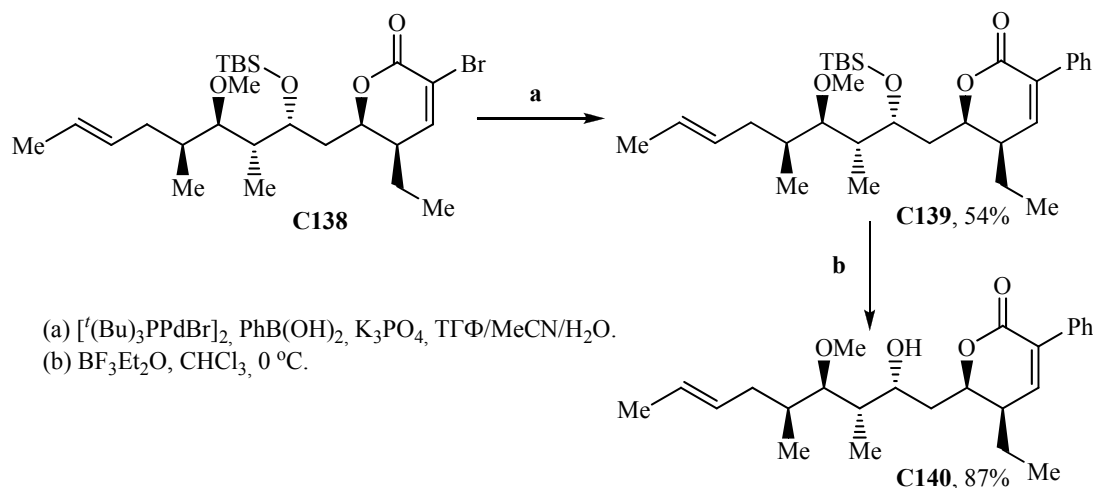


Рисунок 1.42 – Синтез C2 аналога α -тубулинсвязывающего природного продукта пиронетина **C140**

Японские исследователи представили тотальный синтез уникальных алкалоидов – карбазомадурина А и В, обладающих антиоксидантной активностью [44]. Формирование целевых молекул **C144a** и **C144b** осуществлялось из известных этил-7-алкоксииндол-2-карбоксилатов **C141a** и **C141b** [45] в качестве исходных материалов, которые за шесть стадий превращались в 7-оксигенированные 2,3,4,7-тетразамещенные индолы **C142a** и **C142b** соответственно. Обработка **C142a** или **C142b** трибутил(2-этоксивинил)оловом в условиях реакции Стилле ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_4NCl , ДМФ, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 2 ч) дает 3-алкенилиндолы **C143a** (E/Z, 1:3) и **C143b** (E/Z, 1:3) соответственно. Затем полученные соединения были преобразованы в карбазомадурин А **C144a** и карбазомадурин В **C144b** в несколько стадий (Рисунок 1.43).

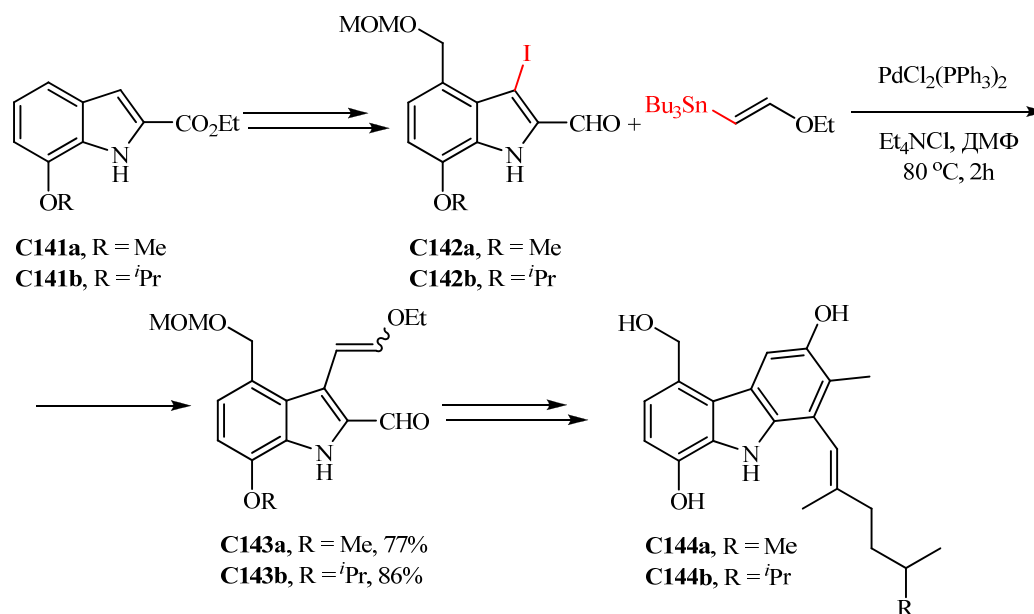


Рисунок 1.43 – Тотальный синтез карбазомадурина А и В на основе реакции сочетания Стилле

Новый противоопухолевый препарат, тайланстатин А был первоначально выделен из *Burkholderia thailandensis* MSMB43 китайскими исследователями в 2013 году. Изолированный продукт **C151** показал активность против сплайсинга пре-мРНК. Также доказано, что он действует как антипролиферативное средство [46]. Тотальный синтез **C151** состоит из девяти стадий, включая реакции кросс-сочетания Стилле и Сузуки-Мияура (Рисунок 1.44). Сначала альдегид Гарнера **C145** преобразуется в винилиодид **C146** в несколько стадий. **C146** обрабатывают станнаном **C147** [47] в условиях реакции Стилле с использованием $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и NMP при комнатной температуре в течение 16 часов с получением альдегида **C148** с выходом 73%, который преобразуется в **C149** в нескольких стадий. На заключительной стадии сочетание Сузуки-Мияура винилбороната **C149** и винилиодида **C150** в присутствии $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ и K_3PO_4 в смеси растворителей 1,4-диоксан/MeCN/ H_2O (3:1:1) при 25 °C за 10 мин приводит к целевому **C151** с выходом 52% (Рисунок 1.44).

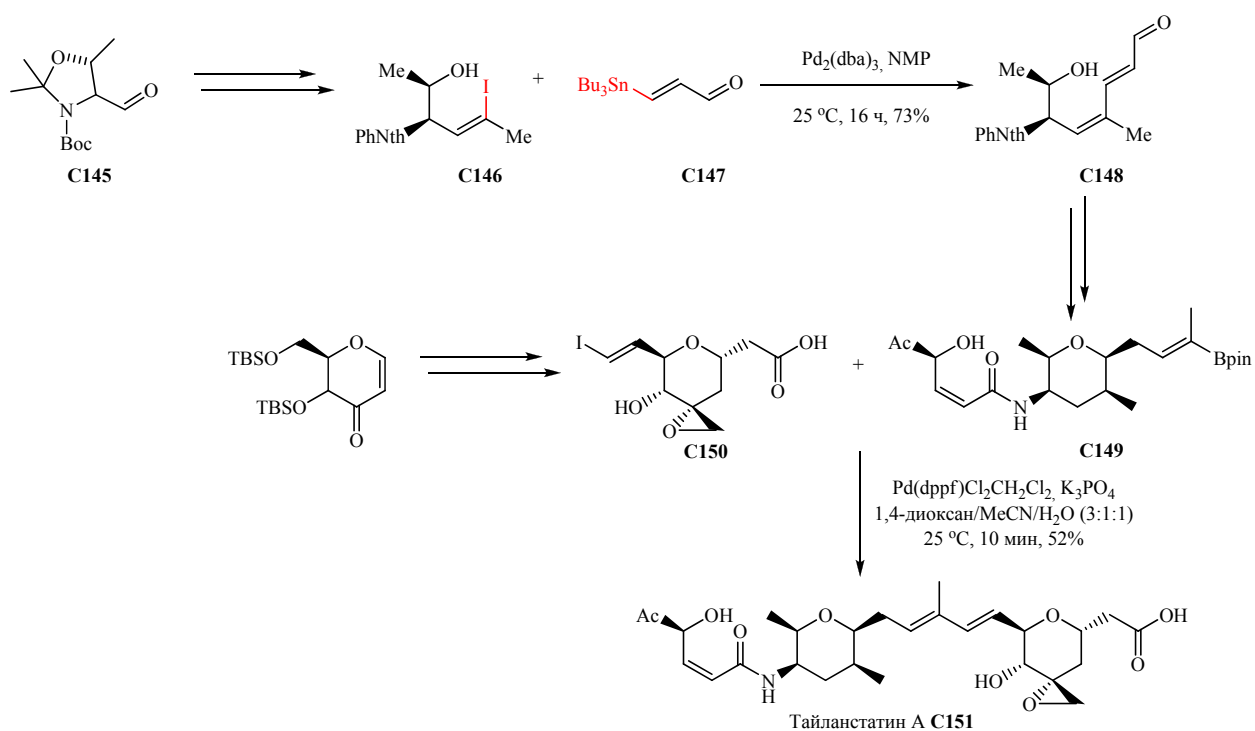


Рисунок 1.44 – Синтез тайланстатина А

Выводы по главе 1

Таким образом, реакции кросс-сочетания являются эффективным инструментом создания углерод-углеродных связей в стереонаправленном синтезе непредельных соединений, обладающих высокой биологической активностью. В связи с этим, разработка новых эффективных стереонаправленных методов, расширяющих возможности этой методологии, является актуальной задачей и перспективным направлением научных исследований.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

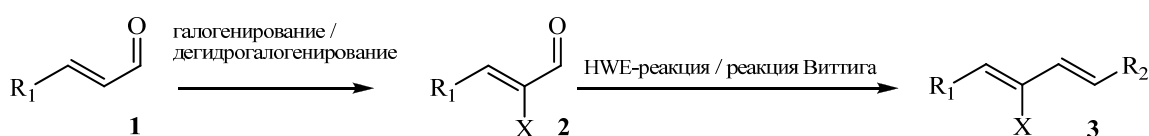
В главе 2 представлены стереодивергентные подходы к синтезу новых непредельных соединений с использованием реакций Pd-катализируемого кросс-сочетания 2-бром-1,3-диенов с алкинами и бороновыми кислотами.

2.1 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 [48-51]. В отличие от подобных винилгалогенидов известно ограниченное количество примеров использования 2-галоген-1,3-диенов в реакциях кросс-сочетания [52-56].

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 2.1).

Схема 2.1

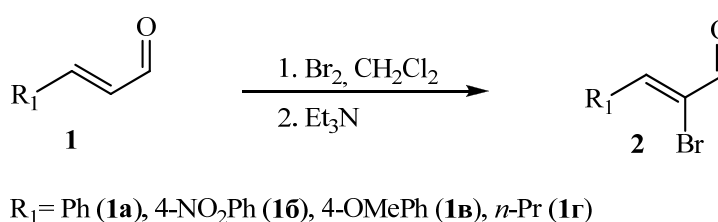


- | | |
|--|---|
| 2a: R ₁ =Ph, X=Br; | 3a: R ₁ =Ph, X=Br, R ₂ =COOEt. |
| 2б: R ₁ =4-NO ₂ Ph, X=Br; | 3б: R ₁ =4-NO ₂ Ph, X=Br, R ₂ =COOEt. |
| 2в: R ₁ =4-MeOPh, X=Br; | 3в: R ₁ =4-MeOPh, X=Br, R ₂ =COOEt. |
| 2г: R ₁ = <i>n</i> -Pr, X=Br; | 3г: R ₁ = <i>n</i> -Pr, X=Br, R ₂ =COOEt. |
| 2д: R ₁ =Ph, X=I; | 3д: R ₁ =Ph, X=I, R ₂ =COOEt. |
| 2е: R ₁ =Ph, X=Cl; | 3е: R ₁ =Ph, X=Cl, R ₂ =COOEt. |
| | 3ж: R ₁ =Ph, X=Br, R ₂ =H. |

Бромирование доступного коричневого альдегида **1a** молекулярным бромом и последующее дегидробромирование под действием триэтиламина дает смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров 2-бром-3-фенилпроп-2-еняля (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация при комнатной температуре приводит к

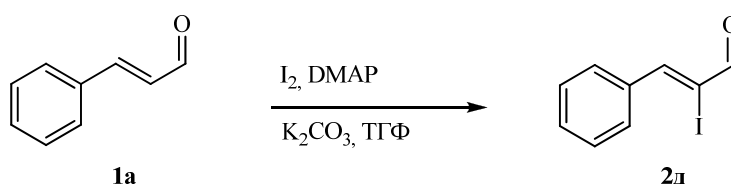
исключительному образованию более термодинамически устойчивого (*Z*)-изомера **2a** с 81% выходом. Таким же образом были синтезированы (*2Z*)-2-бром-3-арилпроп-2-енали, содержащие электроноакцепторные (NO₂, **2б**) и электронодонорные (OMe, **2в**) группы в *para*-положении фенильного кольца с выходами 62 и 84%, соответственно [57-59]. 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 2.2).

Схема 2.2



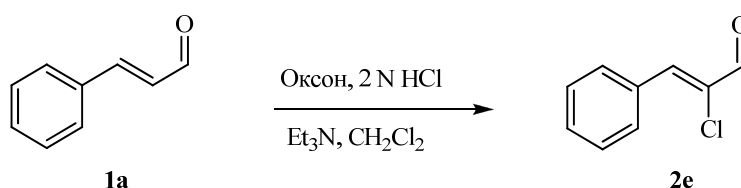
Взаимодействие коричневого альдегида **1a** с молекулярным иодом в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве нуклеофильного катализатора приводит к (*2Z*)-2-иод-3-фенилпроп-2-еналу **2д** с выходом 77 % [60-62] (Схема 2.3).

Схема 2.3



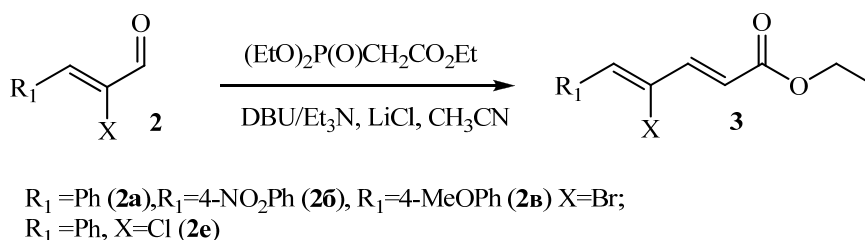
Хлорирование коричневого альдегида **1a** в растворе HCl под действием оксона (пероксимоносульфата калия: 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) в качестве окислителя в дихлорметане приводит к образованию (*Z*)-изомера 2-хлорциннамальдегида **2e** с выходом 54% (Схема 2.4).

Схема 2.4



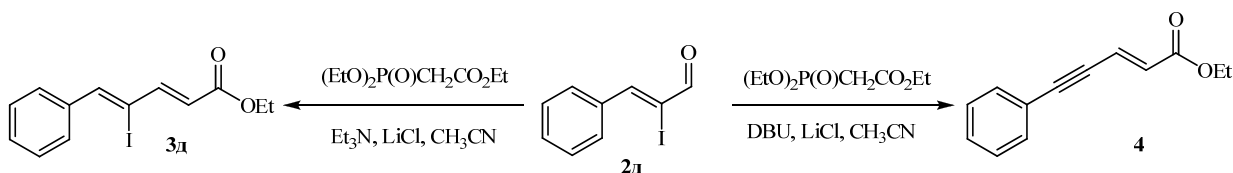
Олефинирование по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу полученных альдегидов **2а-в**, **2е** триэтилфосфоацетатом в стандартных условиях Масамунэ-Руш (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или Et₃N, LiCl) протекает (*E*)-стереоспецифично с образованием 2-галоген-1,3-диенов **3а-в**, **3е** с высокими выходами (78-95%) (Схема 2.5).

Схема 2.5



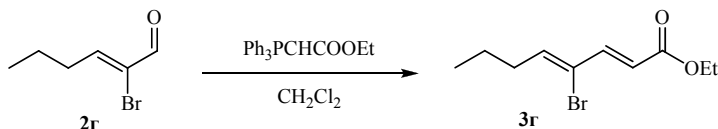
Установлено, что ХВЭ-реакция винилиодида **2д** с триэтилфосфоацетатом в аналогичных условиях, с использованием DBU в качестве основания, сопровождается дегидроиодированием с образованием (*2E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата **4** с выходом 77% [60] – ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия [63] и антагониста аденозиновых рецепторов A1 [64] (Схема 2.6).

Схема 2.6

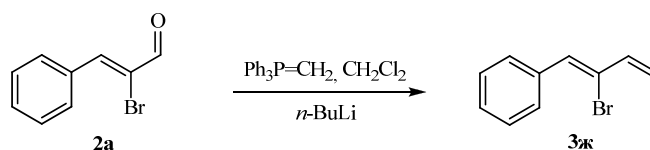


Однако, при введении в реакцию других стандартных оснований для депротонирования триэтилфосфоацета - триэтиламина (pKa 18.8 в CH₃CN) [65] или диизопропиламина (pKa 18.8 в CH₃CN) [66], реакция дегидроиодирования полностью подавляется и образуется этил (*2E,4Z*)-4-иод-5-фенилпента-2,4-диеноат **3д** с выходом 51% (Схема 2.6).

Алифатический этил (*2E,4Z*)-4-бромокта-2,4-диенот **3г** получен олефинированием по Виттигу альдегида **2г** стабилизированным илидом – этил (трифенилфосфоранилиден)ацетатом (Схема 2.7).



[(1Z)-2-бромбута-1,3-диен-1-ил]бензол **3ж** синтезировали олефинированием **2а** метилентрифенилфосфораном в стандартных условиях реакции Виттига (*n*-BuLi, ТГФ) (Схема 2.8).



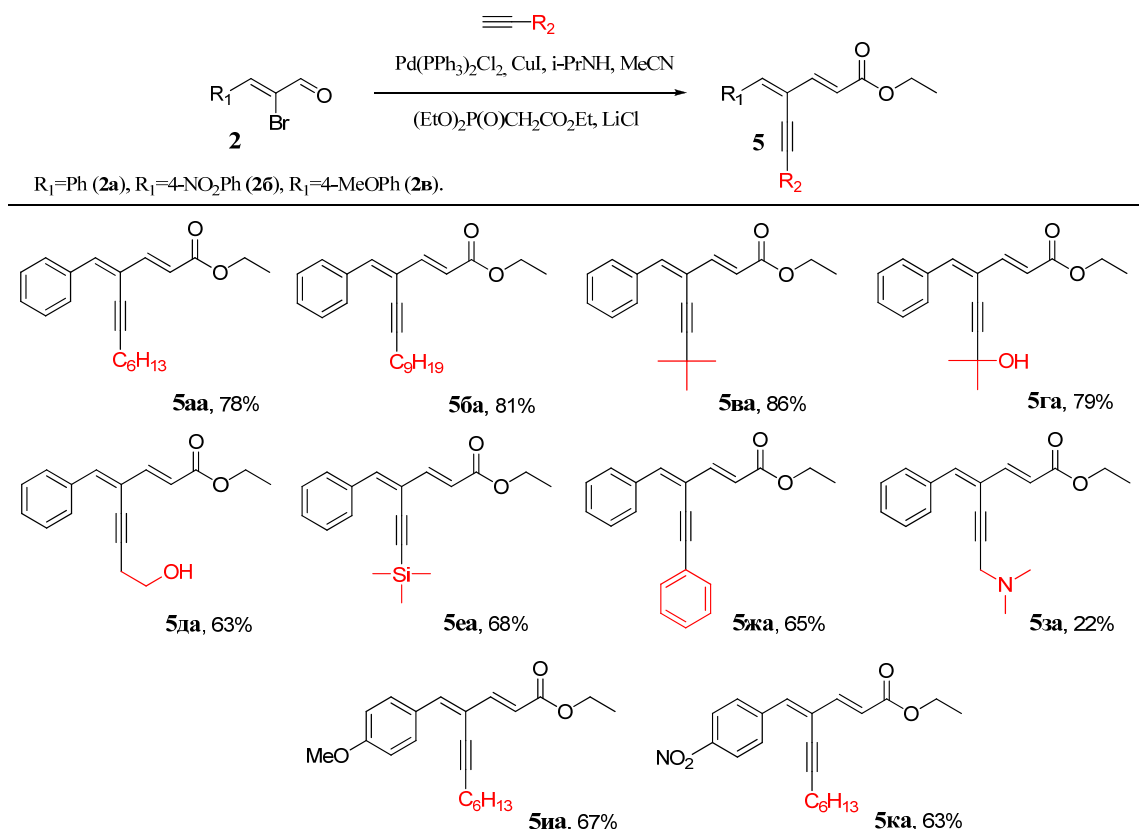
2.2 Стереодивергентный синтез (2E,4Z)- и (2E,4E)-2-алкинил-1,3-бутадиенов на основе изменения последовательности реакций Соногашира и Хорнера-Вадсворта-Эммонса

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 PdCl₂(PPh₃)₂, CuI и диизопропиламина с образованием соответствующего енинового альдегида [67]. Его олефинирование *in situ* триэтилфосфоацетатом в условиях Масамунэ-Руш оказалось оптимальным для быстрого и эффективного образования диенина **5аа** (Схема 2.9). 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 [65] и Et₃N [66]) давали неудовлетворительный результат, а менее полярные растворители (например, ТГФ, толуол) резко замедляли олефинирование [53, 67].

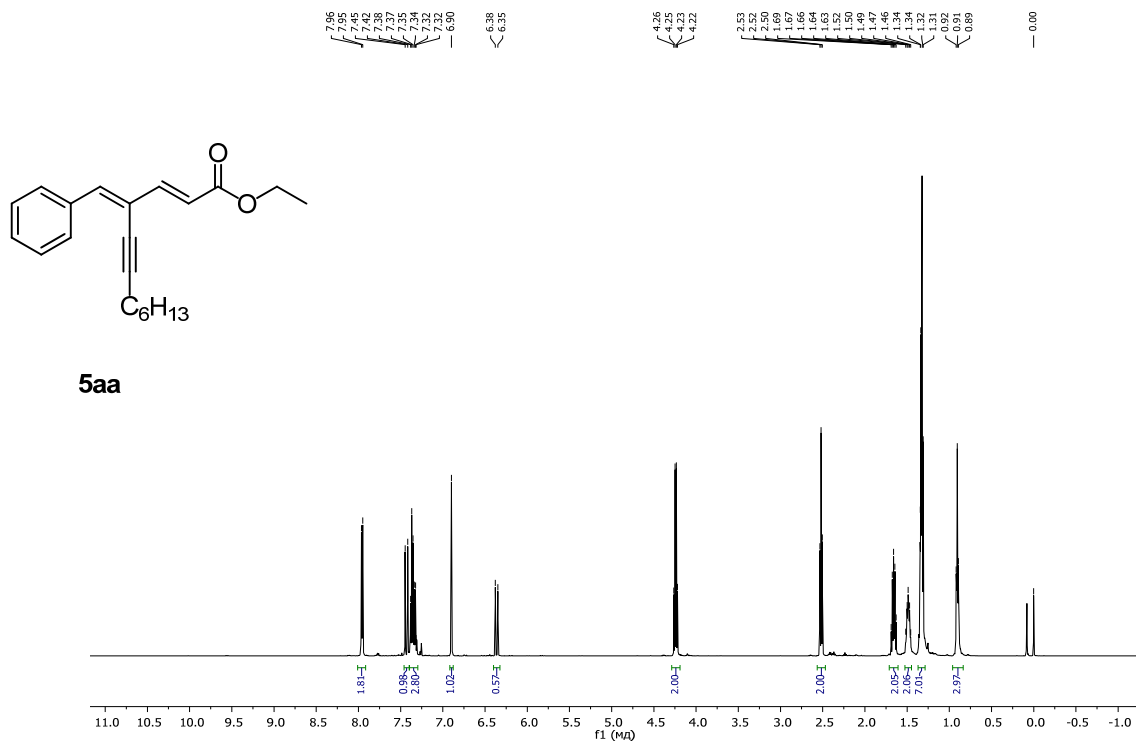
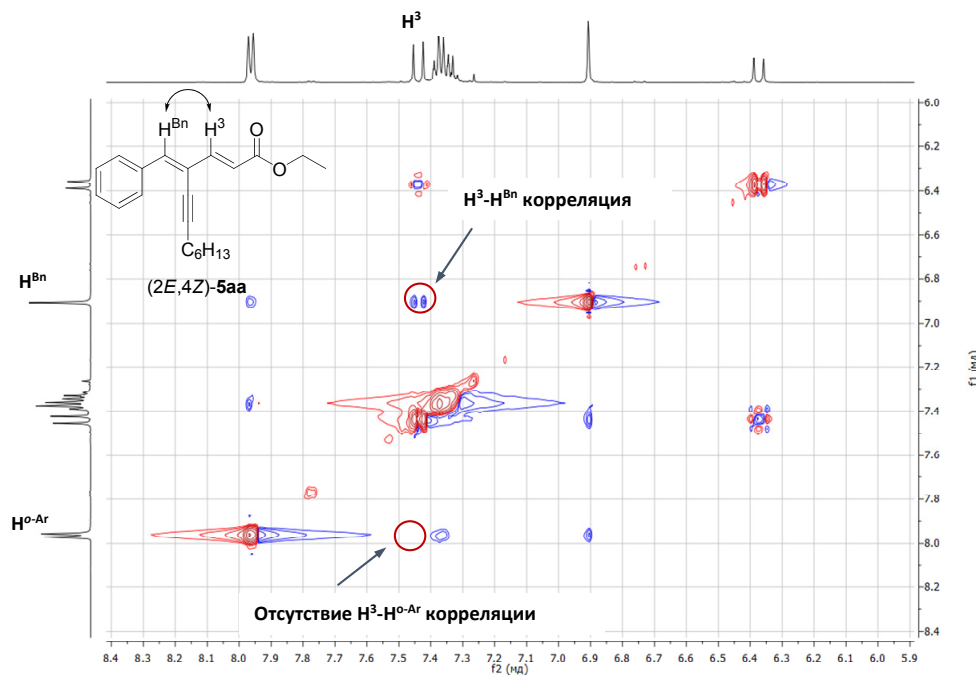
Ряд алкинов, несущих различные функциональные группы, исследован в этой one-pot последовательности (Схема 2.9). Во всех случаях

соответствующие диенины получены в виде чистых (2*E*,4*Z*)-изомеров **5ба-5жа** с хорошими выходами (63-86%), за исключением диенина **5за** (выход 22%), полученного из *N,N*-диметилпроп-2-ин-1-амина. (2*Z*)-2-Бром-3-арилпроп-2-енали, содержащие электроноакцепторную (NO₂, **2б**) и электронодонорную (OMe, **2в**) группы в *para*-положении фенильного кольца, были толерантны и давали соответствующие продукты **5иа, 5ка** с 63-67% выходами, соответственно.

Схема 2.9



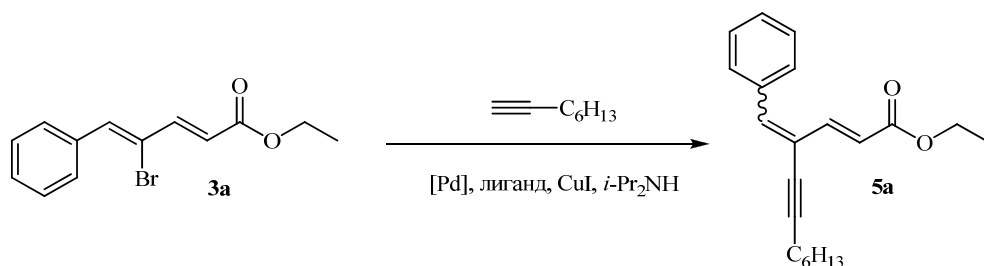
One-pot реакция протекает с полной (*E*)-стереоселективностью вновь образованной двойной связи и сохранением конфигурации Br-несущей двойной связи с образованием ожидаемого единственного (2*E*,4*Z*)-изомера, что подтверждено данными ЯМР спектроскопии. (2*E*)-Конфигурация подтверждается на основе большой КССВ ($J = 15.2$ Гц) винильных протонов (Рисунок 2.1). (4*Z*)-Конфигурация была определена на основе корреляции NOESY между H-3 и бензилиденовым протоном, а также отсутствия корреляции между H-3 и *орто*-ароматическим протоном (Рисунок 2.2)

Рисунок 2.1 – ^1H -ЯМР спектр **5aa**Рисунок 2.2 – Определение конфигурации диенина **5aa** (100 % $2E,4Z$) на основе корреляции NOESY

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.

НВЕ-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 2.5). 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 2, №1).

Таблица 2 – 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. ²Изомерный 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 фосфин-

лигандированного палладиевого фрагмента в комплексе окислительного присоединения, нами протестировано несколько объемных лигандов в этой реакции. Объемные монофосфиновые лиганды, такие как $P(o\text{-Tol})_3$ и XPhos способствуют преимущественному образованию продукта инверсии ($2E,4E$)-**5аb** 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 2).

В результате очистки ($2E,4E$)-изомера колоночной хроматографией на SiO_2 наблюдалась его изомеризация в ($2E,4Z$)-изомер. Поэтому отношение $2E,4Z/2E,4E$ изомеров определялось методом ^1H ЯМР-спектроскопии сырого **5аb** (Рисунок 2.3), а выделенный выход после колоночной хроматографии как смесь изомеров (Рисунок 2.4).

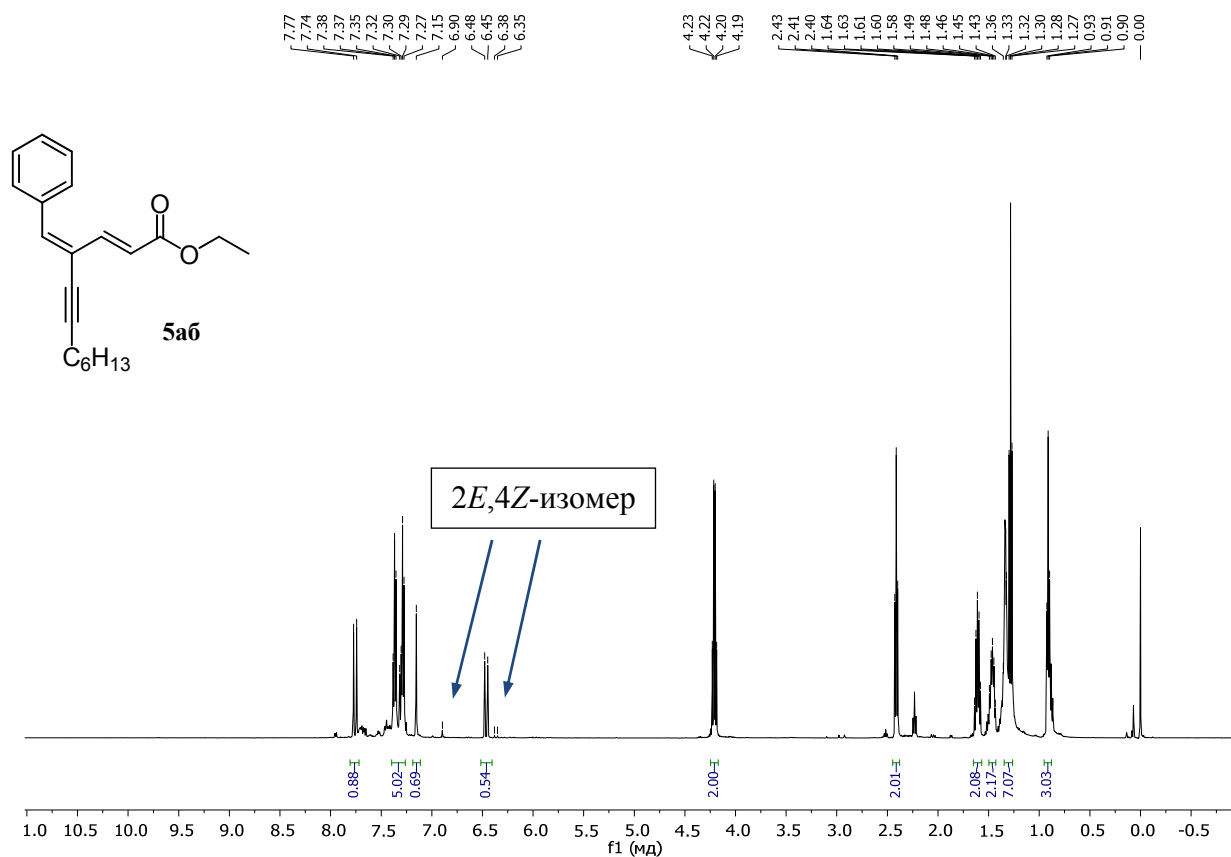


Рисунок 2.3 – ^1H ЯМР-спектр сырого **5аb** ($2E,4E/2E,4Z=96:4$)

(4*E*)-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 2.5).

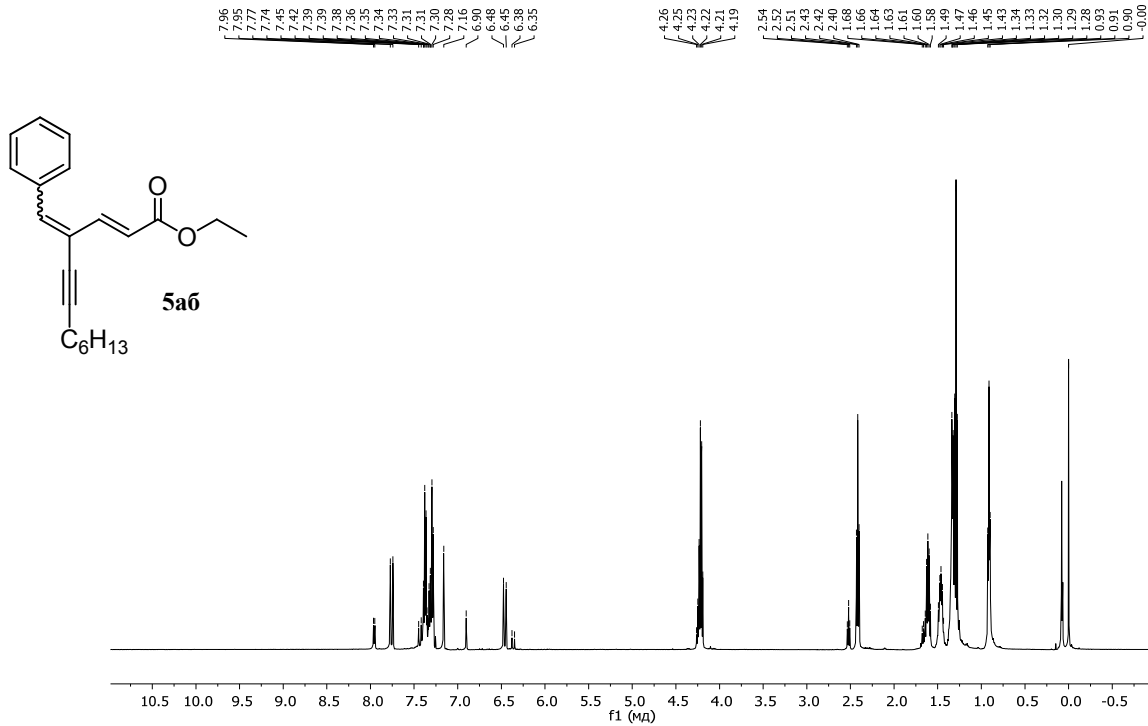


Рисунок 2.4 – ^1H ЯМР-спектр **5аb** после колоночной хроматографии (2*E*,4*E*/2*E*,4*Z*=86:14)

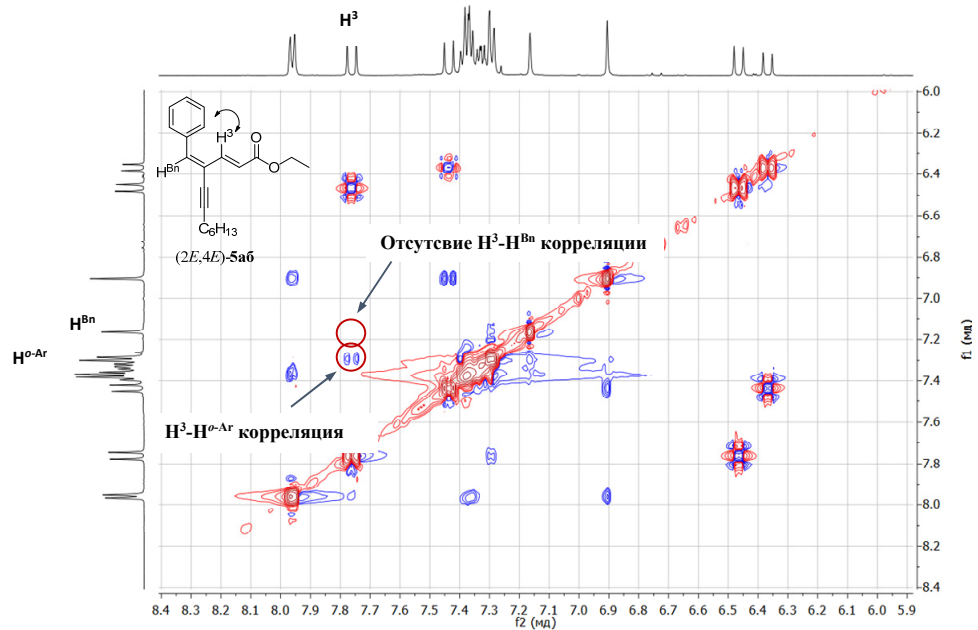
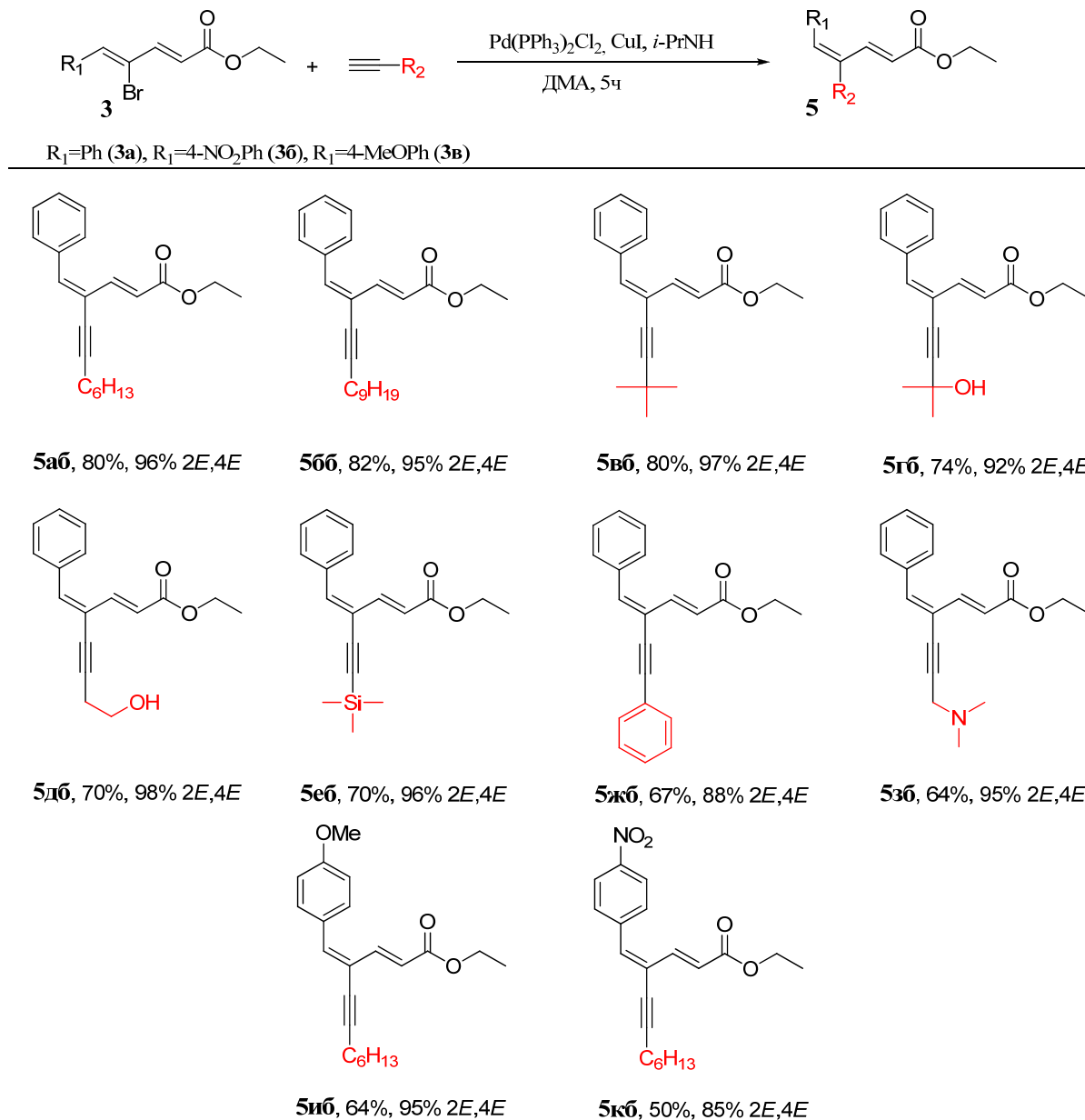


Рисунок 2.5 – Определение конфигурации **5а** (2*E*,4*E*/2*E*,4*Z*=56:44) на основе корреляции NOESY

Ряд тех же функционализированных алкинов и 2-бром-1,3-диенов (**3а-3в**) исследован в реакции Соногашира с использованием ДМА в качестве растворителя (Схема 2.10).

Схема 2.10

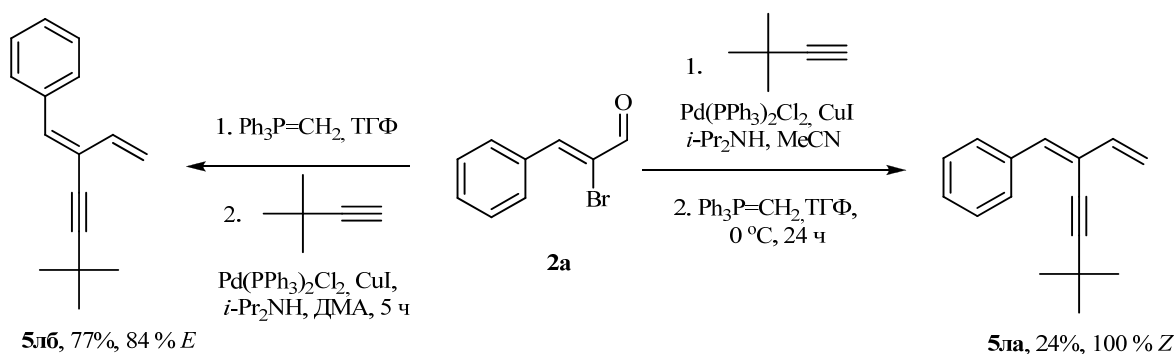


Во всех случаях наблюдается почти полная инверсия и хорошие выходы соответствующих диенинов **5бб-5зб** [64-85%, 88-100% 2*E*,4*E*], включая реакцию с проблемным (см. Схему 2.9) *N,N*-диметилпроп-2-ин-1-амином (Схема 2.10). Интересно, что стереоселективность образования метоксизамещенного диенина **5иб** была такой же высокой как у незамещенного **5аб** (95-96% 2*E*,4*E*), тогда как стереоселективность

образования нитрозамещенного диенина **5кб** резко снижалась (85% *2E,4E*) (Схема 2.10).

Далее нами протестировано влияние сопряженной карбонильной группы, которая может способствовать изомеризации С=С связи через резонанс [71, 73, 94, 113]. 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 2.11). 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 2.11



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 Вг-несущей двойной связи.

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

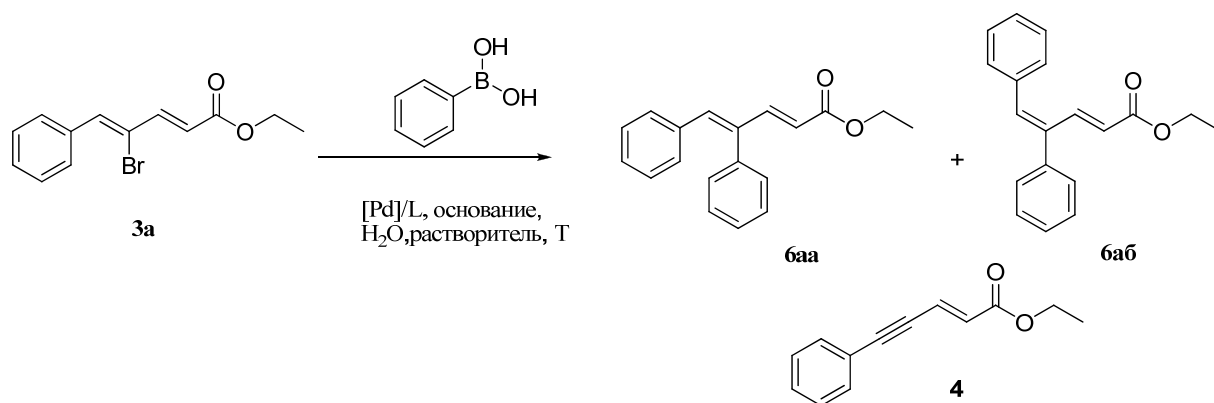
Реакция Сузуки является наиболее используемым методом кросс-сочетания в синтезе широкого спектра стереохимически чистых

биологически активных соединений [120]. В большинстве случаев наблюдается сохранение конфигурации в реакции Сузуки, хотя сообщалось о частичной изомеризации *Z*-виниловых электрофилов с образованием более термодинамически стабильных *E*-олефинов [82-87]. Для потери стереохимии в реакциях Сузуки были предложены механизмы лиганд-зависимой изомеризации в каталитическом цикле кросс-сочетания [113] и отдельный Pd-катализируемый процесс изомеризации [109-112]. 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 (Глава 2). 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 (*2E,4Z*)-4-бром-5-фенилпента-2,4-диеноата **3a** с фенилбороновой кислотой (Таблица 3). 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 3, № 1). Исследование строения лигандов показало, что объемные, богатые электронами алкилфосфиновые лиганды (XPhos, P(*t*-Bu)₃) могут улучшить диастереоселективность до 98% *2E,4Z* (Таблица 3, № 3-4), в то время как использование P(*o*-Tol)₃ дает **6aa** с такой же диастереоселективностью и отличным выходом (Таблица 3, №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 3, № 6-13).

Таблица 3 – Зависимость выхода и диастереоселективности образования **ба** от строения катализатора и природы растворителя^a



№	Катализатор/ лиганд	Растворитель	Выход (%) ^b		баа/баб ^d
			4	ба	
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

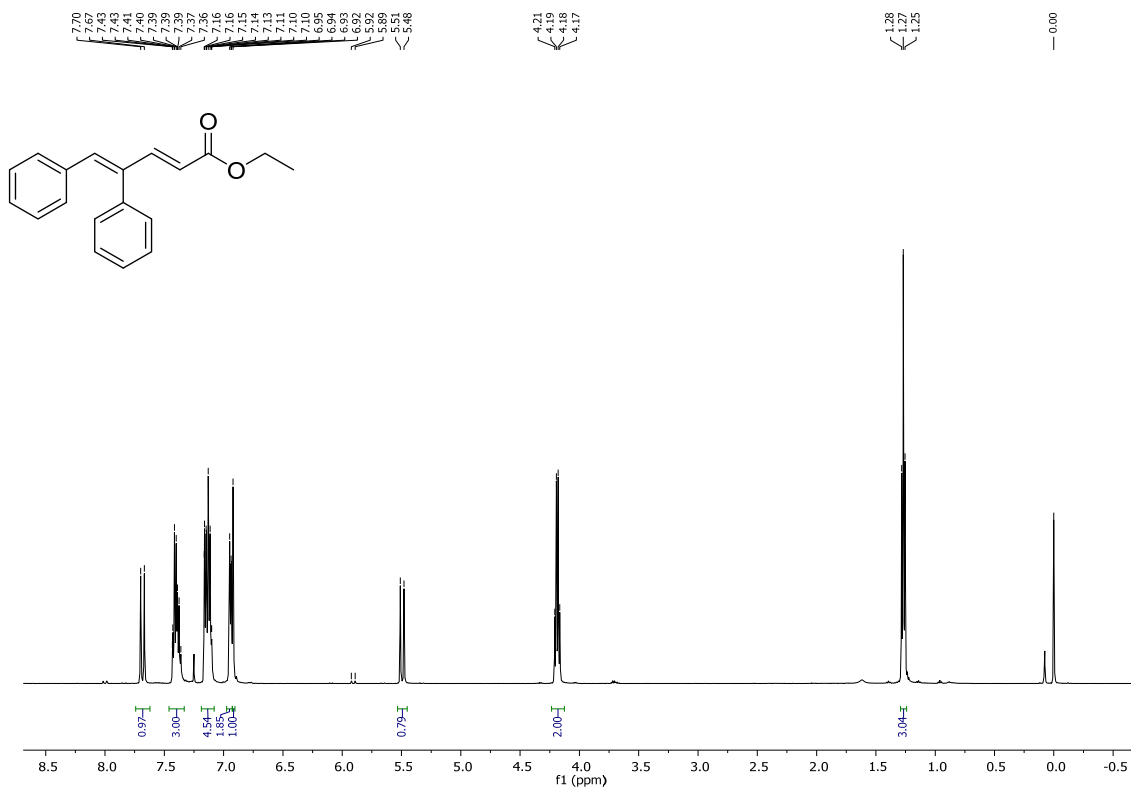
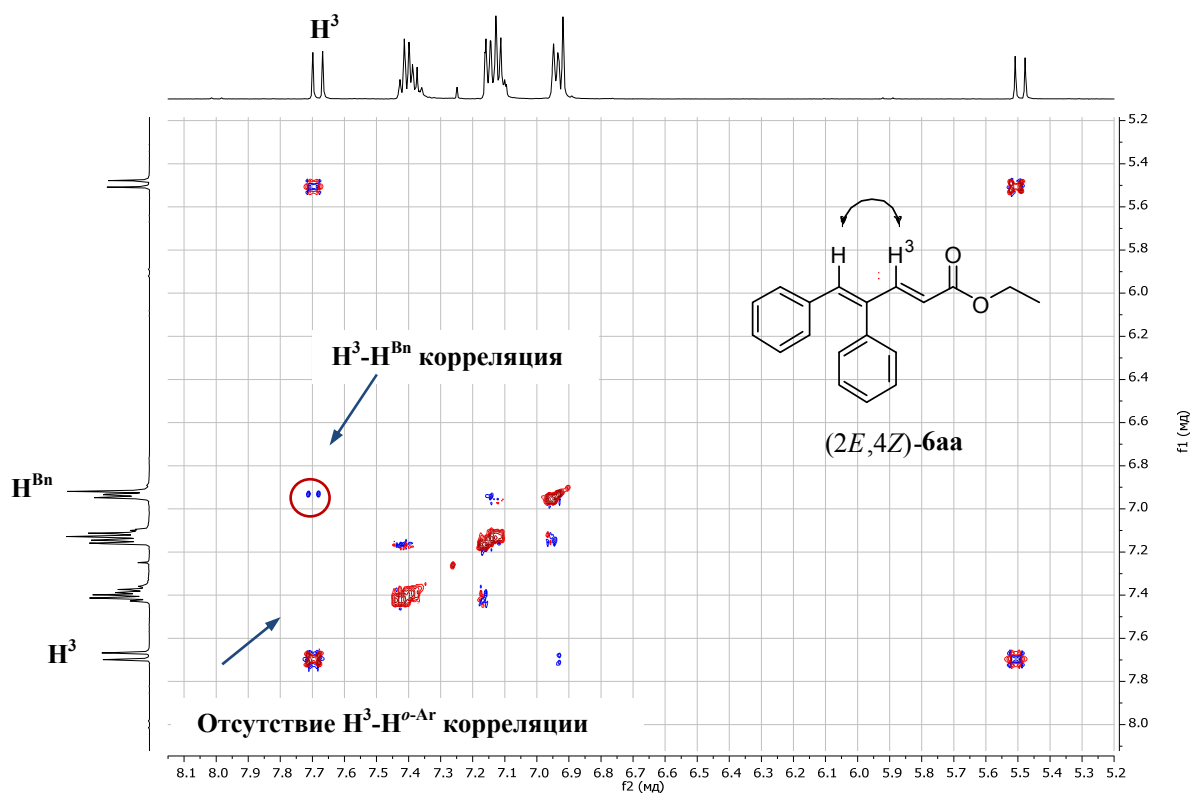
^aУсловия: **3a** (0.2 ммоль), PhB(OH)₂ (2.0 экв.), [Pd] (2.0 мол. %), лиганд при необходимости (2.0 мол. %), K₂CO₃ (4.0 экв.), H₂O (0.02 мл), растворитель (2.0 мл), 80 °C, 1 ч. ^bВыходы по ГЖХ основаны на использовании *n*-тетрадекана в качестве внутреннего стандарта. ^cВыделенный выход после очистки колоночной хроматографией. ^dСоотношение диастереомеров определяли с помощью ¹H ЯМР-анализа неочищенных реакционных смесей. ^e4 ч. ^fPd(PPh₃)₂Cl₂ (3.0 мол. %). ^g Et₃N (5.0 экв.) в качестве основания, 8 ч.

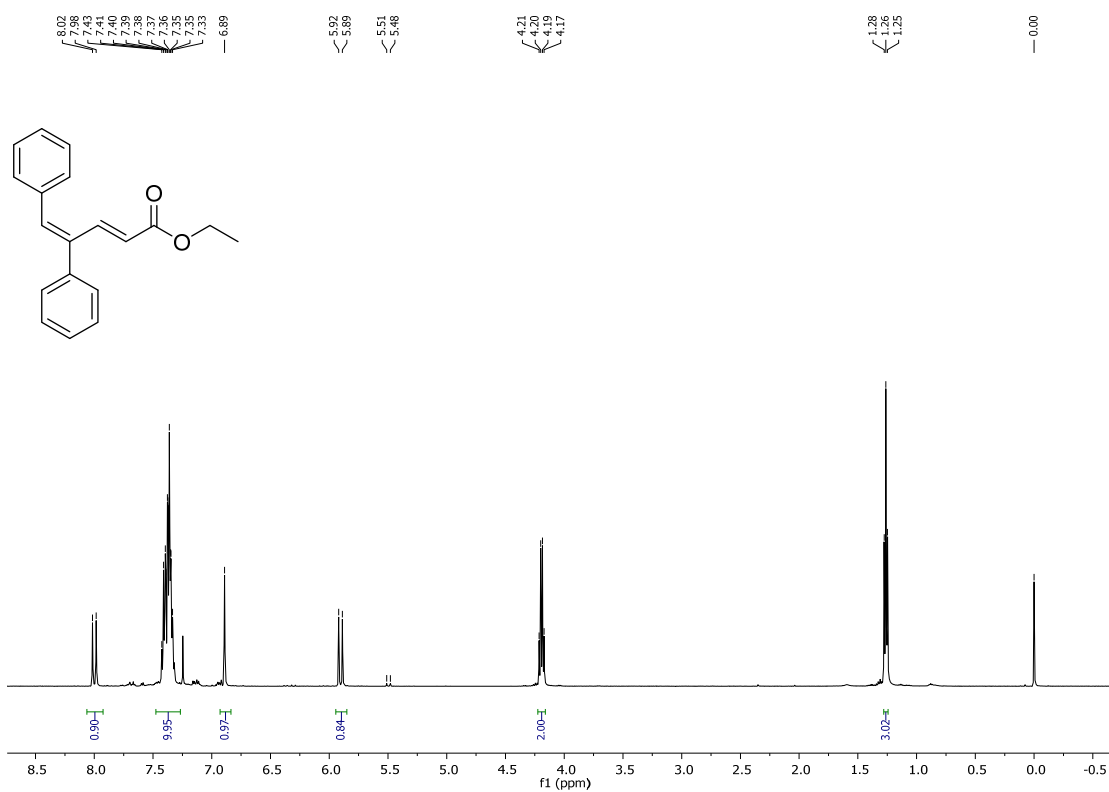
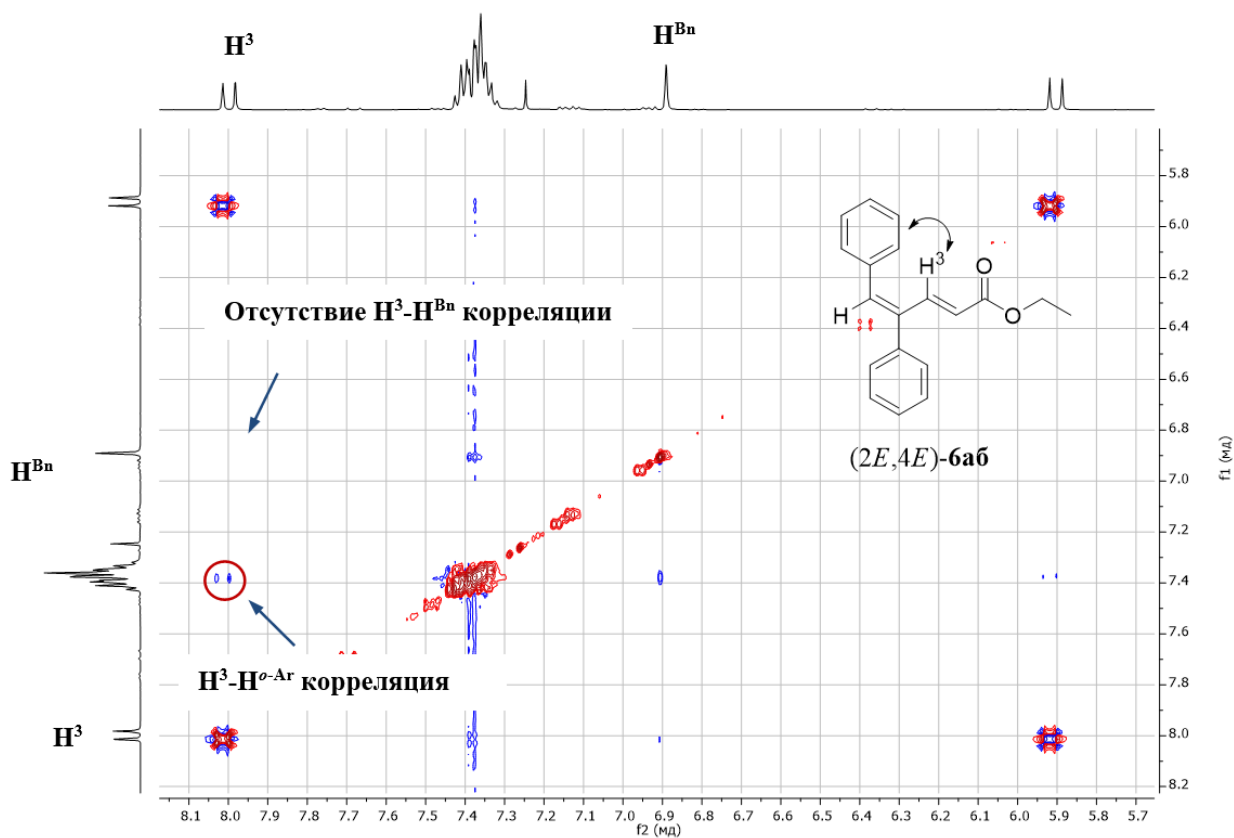
Примечательно, что в ДМА и ДМСО протекает конкурирующая реакция дегидробромирования с образованием енина **4** до 8% (Таблица 3, №12, 13). Образование этого побочного продукта устраняется путем увеличения загрузки катализатора или замены основания на триэтиламин, при этом снижается диастереоселективность процесса (Таблица 3, №14, 15). Более эффективным оказалось использование смеси ДМА/CH₃CN, полностью подавляющей побочную реакцию при сохранении диастереоселективности (Таблица 3, №16, 17). Таким образом, стереохимический результат реакции кросс-сочетания определяется полярностью среды, в то время как влияние природы лиганда на диастереоселективность незначительно (Таблица 3, № 1, 5, 17, 18).

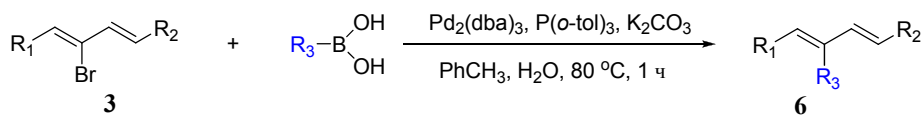
Диастереомерный состав **6a** (и всех других синтезированных соединений) определяли методом ¹H ЯМР-спектроскопии реакционных смесей и чистых продуктов после колоночной хроматографии, при этом изомеризация в процессе очистки не наблюдалась (Рисунок 2.6 и 2.8). 2*E*-Конфигурация изомеров **6aa** и **6ab** подтверждается высоким значением константы ССВ винильных протонов ($J = 15.4-15.8$ Гц). 4*Z*-Конфигурация **6aa** была определена на основе корреляции NOESY между H-3 и бензилиденовым протоном, а также отсутствия корреляции между H-3 и *орто*-ароматическим протоном (Рисунок 2.7). 4*E*-Конфигурация **6ab** была установлена на основе корреляции NOESY между H-3 и *орто*-ароматическим протоном, а также отсутствия корреляции между H-3 и бензилиденовым протоном (Рисунок 2.9).

В оптимизированных условиях образования продукта сохранения **6aa** (Таблица 3, № 5) нами исследовано кросс-сочетание Сузуки 2-бром-1,3-диенов с различными арил- и винилбороновыми кислотами (Схема 2.12).

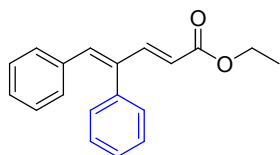
Арилбороновые кислоты с электронодонорными и -акцепторными заместителями гладко сочетаются с **3a** с образованием соответствующих *Z*-стильбенов **6ba-6bia** с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью (сохранение конфигурации). Заметного влияния заместителей на выход и диастереоселективность кросс-сочетания не наблюдалось.

Рисунок 2.6 – ^1H ЯМР-спектр соединения **6aa**Рисунок 2.7 – Определение конфигурации **6aa** (98 % *2E,4Z*) на основе корреляции NOESY

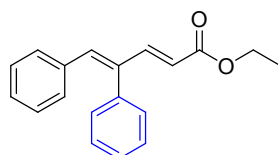
Рисунок 2.8 – ¹H ЯМР-спектр соединения **6аб**Рисунок 2.9 – Определение конфигурации **6аб** (97% *2E,4E*) на основе корреляции NOESY



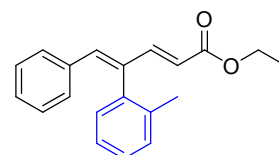
$\text{R}_2=\text{COOEt}$, $\text{R}_1=\text{Ph}$ (**3a**), $\text{R}_1=4\text{-NO}_2\text{Ph}$ (**3б**), $\text{R}_1=4\text{-MeOPh}$ (**3в**), $\text{R}_1=n\text{-Pr}$ (**3г**); $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_1=\text{Ph}$ (**3ж**)



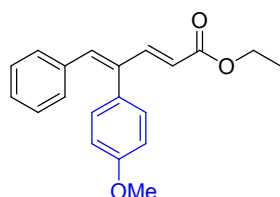
6aa, 95%, 98% 2E,4Z



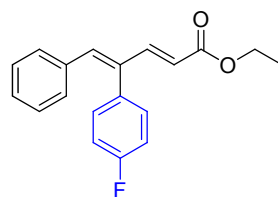
6ба, 74%, >99% 2E,4Z



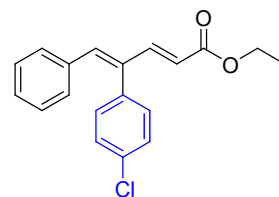
6ва, 86%, >99% 2E,4Z



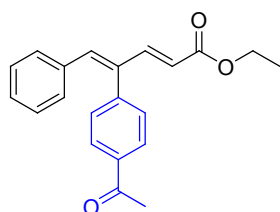
6га, 91%, 98% 2E,4Z



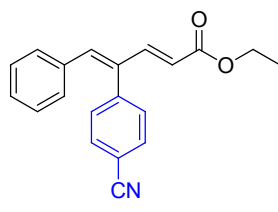
6да, 76%, 99% 2E,4Z



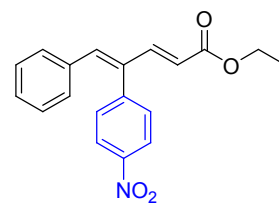
6еа, 86%, 99% 2E,4Z



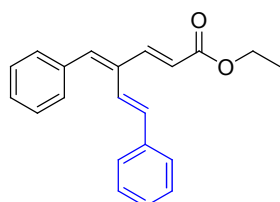
6жа^a, 69%, 95% 2E,4Z



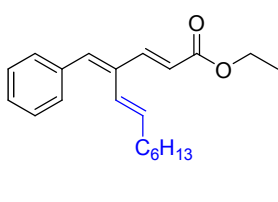
6за^b, 81%, 96% 2E,4Z



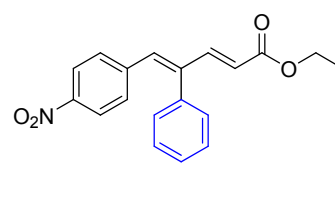
6иа^b, 88%, 99% 2E,4Z



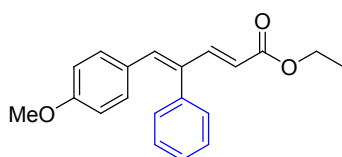
6ка, 66%, 95% 2E,4E



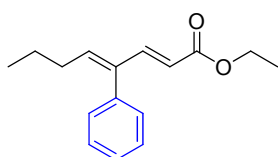
6ла^a, 51%, 97% 2E,4E



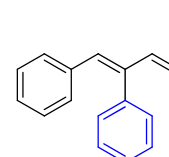
6ма, 63%, 98% 2E,4Z



6на, 60%, >99% 2E,4Z



6оа, 82%, 96% 2E,4Z



6па, 68%, 74% Z

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

Так, 4-нитро- и 2-метилпроизводные фенилбороновой кислоты давали соответствующие продукты сочетания **6иа** и **6ва** примерно с одинаковыми выходами и селективностью. Примечательно, что атом хлора в арильном

кольце *n*-хлорфенилбороновой кислоты был не активен в условиях реакции, что даёт возможность дальнейшей функционализации с использованием других кросс-сочетаний. Кросс-сочетание **3a** с (*E*)-2-фенилвинилбороновой кислотой протекает с сохранением конфигурации всех трех двойных связей в образующемся дендралене **6ка**, однако реакция **3a** 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 *para*-положении фенильного 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 (2*E*,4*Z*)-4-бромокта-2,4-диеноата **3г** с фенилбороновой кислотой получен соответствующий продукт сохранения **6оа** с высоким выходом и диастереомерной чистотой 96% 2*E*,4*Z* (Рисунок 2.10).

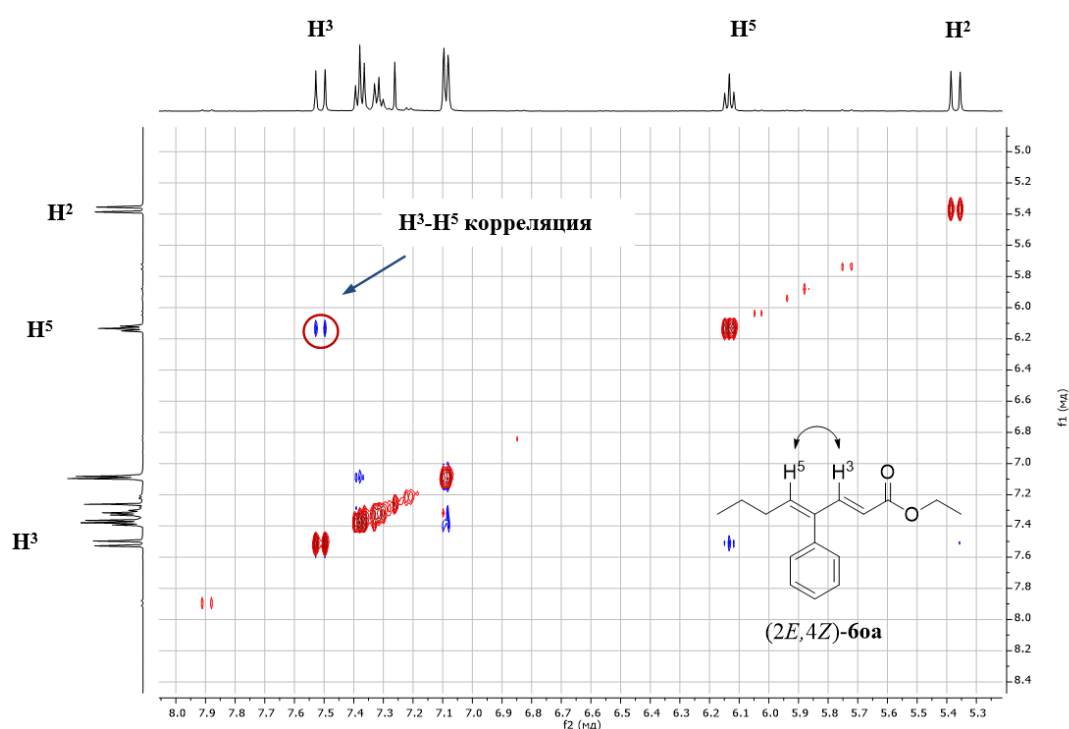


Рисунок 2.10 – ЯМР спектр NOESY соединения **6оа** (96% 2*E*,4*Z*)

Для определения влияния этоксикарбонильной группы на диастереоселективность, [(1*Z*)-2-бромбута-1,3-диен-1-ил]бензол **3ж** был

получен олефинированием по Виттигу (2*Z*)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналю с метилентрифенилфосфораном. Кросс-сочетание **3ж** с фенилборной кислотой в стандартных условиях приводит к стильбену **бпа** 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 **баб** (Таблица 3, №17) было установлено, что в ходе взаимодействия 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 **ббб-биб** (95-98% 2*E*,4*E*) (Схема 2.13). Однако кросс-сочетание арилбороновых кислот с электроноакцепторными группами дает соответствующие продукты сочетания **бжб-биб** с несколько меньшими выходами, чем арилбороновые кислоты с электрононейтральными и электронодонорными группами (**баб-бгб**). Кросс-сочетание **3а** с (*E*)-2-фенилвинилбороновой кислотой протекало в DMA/MeCN с относительно низкой диастереоселективностью (**бкб**, 87% 2*E*,4*Z*). Напротив, продукт инверсии **блб**, полученный из (*E*)-окт-1-ен-1-илбороновой кислоты, образуется с высокой диастереоселективностью (95% 2*E*,4*E*), хотя и с умеренным выходом.

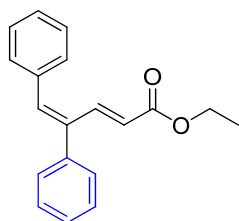
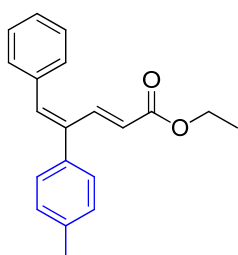
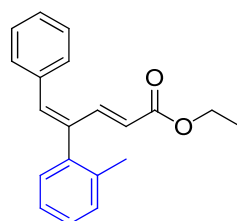
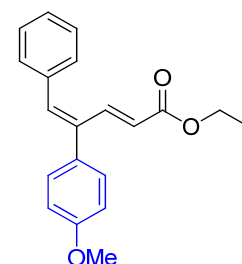
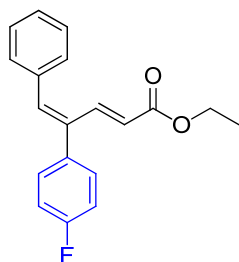
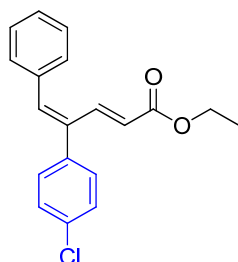
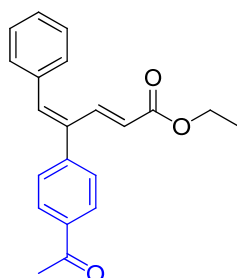
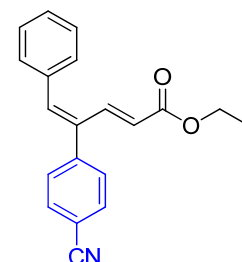
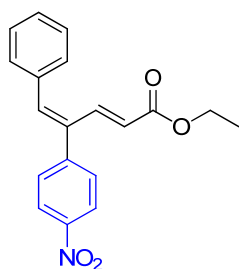
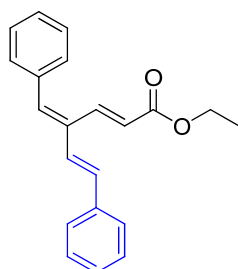
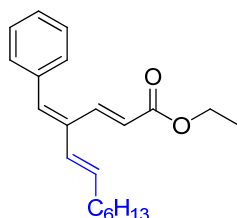
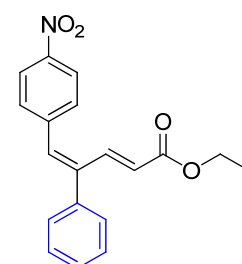
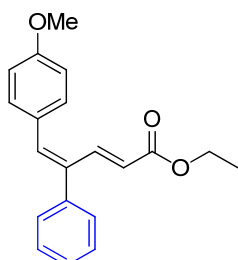
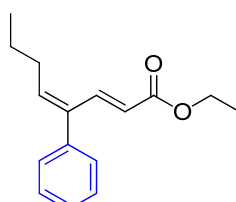
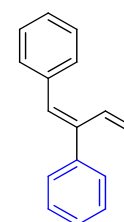
В отличие кросс-сочетания в толуоле, заместитель в 4 положении фенильного кольца бромдиена оказывает существенное влияние на выход и стереохимию кросс-сочетания в DMA/MeCN. Метоксизамещенный продукт **бнб** был получен с отличным выходом (88%) и высокой диастереоселективностью (97% 2*E*,4*E*). При проведении 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*).

Схема 2.13



$\text{R}_2=\text{COOEt}$, $\text{R}_1=\text{Ph}$ (**3а**), $\text{R}_1=4\text{-NO}_2\text{Ph}$ (**3б**), $\text{R}_1=4\text{-MeOPh}$ (**3в**), $\text{R}_1=n\text{-Pr}$ (**3г**); $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_1=\text{Ph}$ (**3ж**)

**6аб**, 88%, 97% *2E,4E***6бб**, 86%, 97% *2E,4E***6вб**, 94%, 98% *2E,4E***6гб**, 73%, 98% *2E,4E***6дб**, 81%, 95% *2E,4E***6еб**, 78%, 95% *2E,4E***6жб**^а, 61%, 96% *2E,4E***6зб**^а, 59%, 96% *2E,4E***6иб**^а, 56%, 96% *2E,4E***6кб**^б, 87%, 87% *2E,4Z***6лб**, 66%, 95% *2E,4Z***6мб**^с, 53%, 72% *2E,4E***6нб**, 88%, 97% *2E,4E***6об**, 57%, 95% *2E,4E***6пб**, 34%, 91% *E*

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

Выход **6мб** был увеличен до 53% (72% *2E,4E*) при использовании Et₃N вместо K₂CO₃ в качестве основания. Кросс-сочетание алифатического этил (*2E,4Z*)-4-бромокта-2,4-диеноата **3г** с фенолбороновой кислотой дает соответствующий продукт инверсии **6об** с высокой диастереоселективностью (95% *2E,4E*). *4E*-Конфигурация **6об** была установлена на основе корреляции NOESY (Рисунок 2.11).

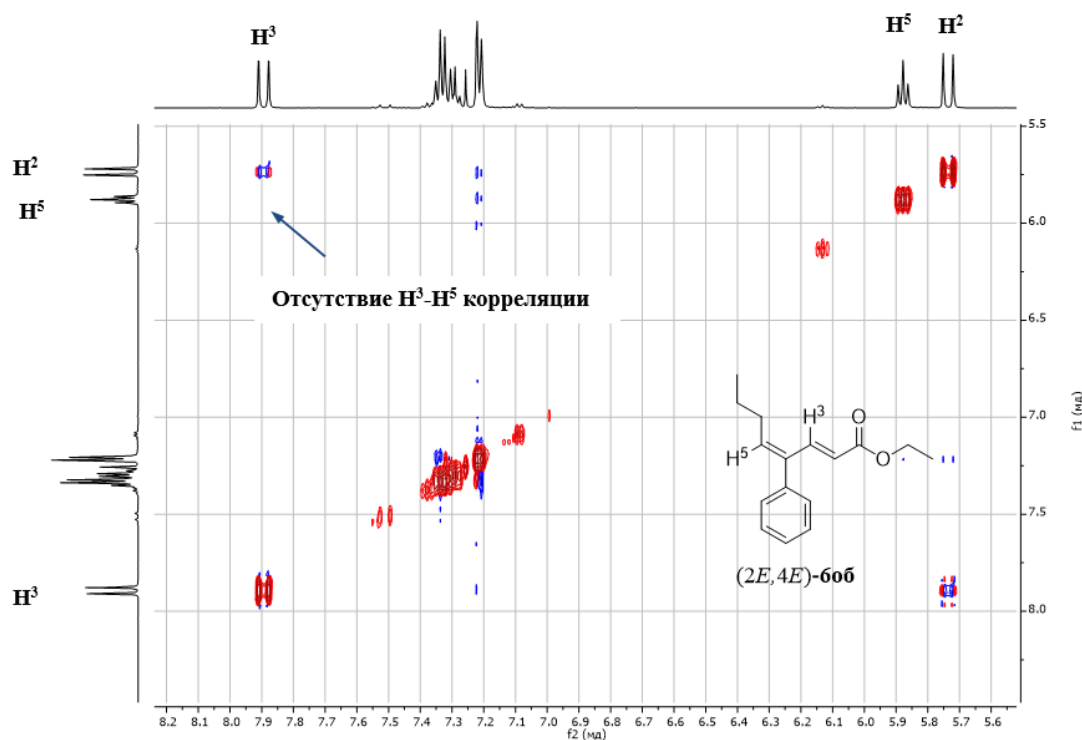


Рисунок 2.11 – ЯМР спектр NOESY соединения **6об** (95% *2E,4E*)

Подобный уровень инверсии моноарилтризамещенных алкенов **6об** и **6лб** по сравнению со стильбенами **6аб-6иб** 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 [(*1Z*)-2-бромбута-1,3-диен-1-ил]бензол **3ж** давал соответствующий продукт инверсии **6пб** с высокой диастереоселективностью (91% *E*).

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.

2.4 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** (DMA/MeCN, PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, K₂CO₃, H₂O 80 °C, 1ч) при 70% конверсии исходного бромодиена **3а**, показал наличие только одного непрореагировавшего *2E,4Z*-диастереомера **3а**, в то время как *2E,4E*-изомера **3а** не обнаружено. Когда **3а** вводили в те же реакционные условия, но в отсутствие фенилбороновой кислоты, изомеризации **3а** не наблюдалось. Единственным продуктом реакции был енин **4** с выходом 26% по данным ГЖХ и ¹H ЯМР-спектроскопии. Аналогичным образом, продукты **6аа** или **6аб** были введены в стандартные условия кросс-сочетания, обеспечивающие, соответственно, сохранение или инверсию стереохимии, но с заменой растворителей (DMA/ CH₃CN для **6аа** и PhMe для **6аб**), значительной изомеризации также не наблюдалось. При исследовании реакции Соногашира, изомеризации 2-бром-1,3-бутадиена **3а** (в отсутствие алкина) и *2E,4Z*-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 2). 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 [114-116] (Рисунок 2.12). Все диэлектрические проницаемости растворителей соответствуют температуре кросс-сочетания (80 °C), кроме CH₃CN ($\epsilon = 27.2$ при 85 °C) и диглима ($\epsilon = 6.4$ при 65 °C) [116]. 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 2.12).

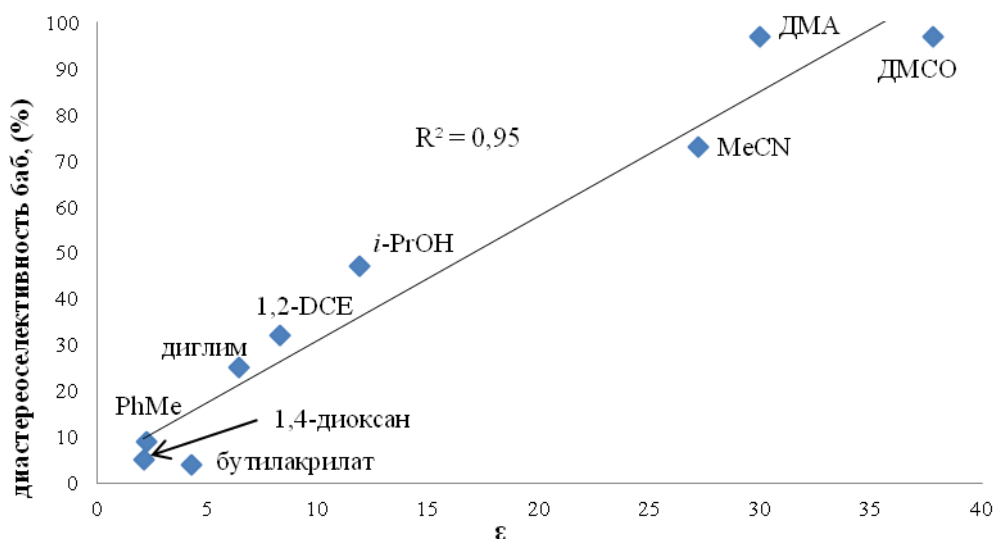


Рисунок 2.12 – Диастереоселективность образования продукта инверсии **баб** в зависимости от диэлектрической проницаемости растворителя

Далее мы исследовали диастереомерное распределение **ба** в бинарных смесях толуола с ДМА (от 0 до 100 об. % с шагом 10 %) с использованием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора (Рисунок 2.13).

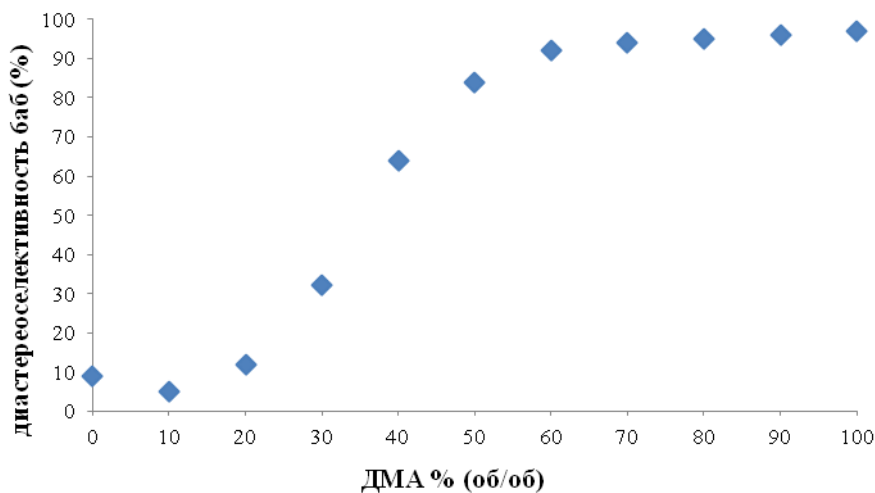


Рисунок 2.13 – Диастереоселективность образования продукта инверсии **баб** в зависимости от содержания ДМА в смеси PhMe/ДМА

Быстрое увеличение содержания продукта инверсии **баб** наблюдалось в диапазоне 20-60% (об/об) ДМА, с выходом на плато (94-97% **баб**) после 70%

(об/об) ДМА. Причина аномальной диастереоселективности (9% **баб**) в чистом толуоле с использованием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора остается неясной. Зависимость логарифма диастереомерного отношения **баб/баа** от логарифма отношения объемных долей ДМА/PhMe носит линейный характер в диапазоне 20-60% (об/об) ДМА, где происходит основное изменение диастереоселективности (от 12 до 92% продукта инверсии **баб**) (Рисунок 2.14).

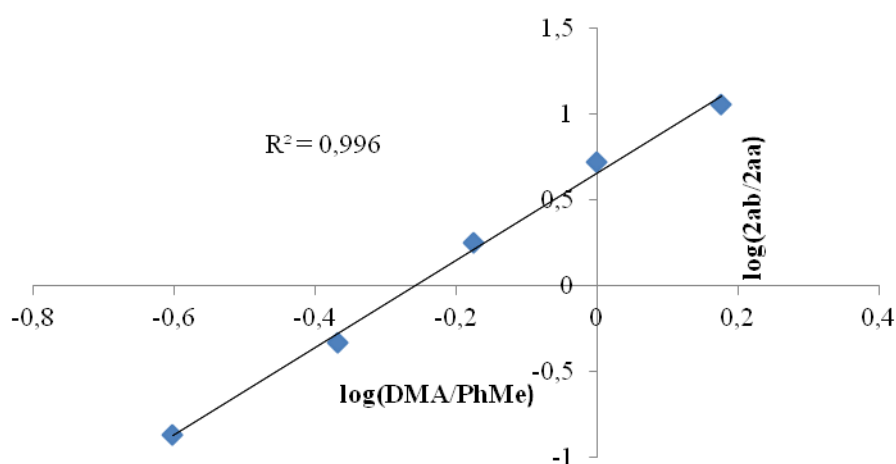
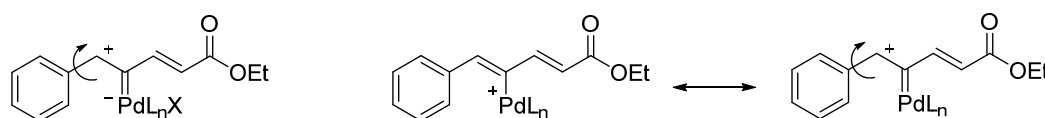


Рисунок 2.14 – Зависимость логарифма диастереомерного отношения **баб/баа** от логарифма отношения объемных долей ДМА/PhMe

Таким образом, можно легко достичь любого стереохимического результата, с использованием конкретной смеси PhMe/ДМА в качестве реакционной среды.

Изомеризация может происходить через цвиттерионные палладиевые карбеновые интермедиаты (Схема 2.14, слева).

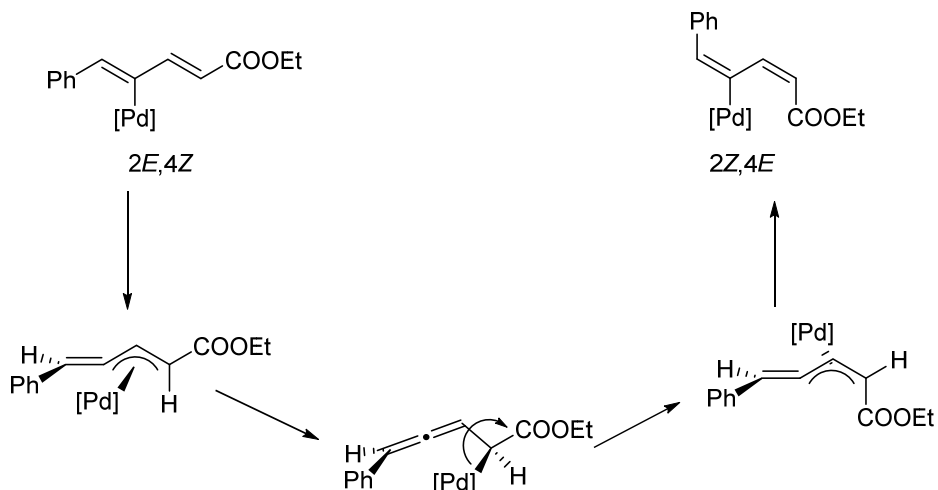
Схема 2.14



Такие дипольные частицы ранее были предложены для объяснения *цис-транс*-изомеризации виниловых комплексов металлов [94,95],

стереохимии *анти*-карбопалладирования [71, 97-104] и других металлокаталитических присоединений к алкинам [105-108], а также для потери стереоселективности в кросс-сочетаниях с участием простых виниловых электрофилов [109-112]. Изомеризация в ДМА и других высокополярных растворителях также может протекать через катионные палладиевые комплексы (Схема 2.14, справа). Хорошо известно, что увеличение полярности среды благоприятствует протеканию катионному пути [117] в реакции Хека, а водный раствор DMF-K₂CO₃ может служить заменителем солей серебра и таллия для получения катионных комплексов палладия [118]. Кроме того, имеются данные о существовании равновесия между нейтральным ArPdX(PPh₃)₂ и катионным ArPd(PPh₃)₂(DMF)⁺ комплексами в ДМФА [119]. Увеличение кратности связи между бензилиденовым атомом углерода и C4 атомом связанным с Pd в результате электроноакцепторного влияния NO₂-группы в *пара*-положении бензольного кольца вероятно затрудняет протекание инверсии, что подтверждается аномально низкой диастереоселективностью нитрозамещенных продуктов **6мб** реакции Сузуки (72% 2*E*,4*E*) и **5кб** реакции Соногашира (85% 2*E*,4*E*).

Другим возможным сценарием является механизм инверсии через относительно термодинамически стабильные алкилиден-π-аллилпалладиевые комплексы (Схема 2.15). Подобные комплексы были ранее выделены и охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Механизм инверсии с участием таких интермедиатов должен отличаться от широко распространенной π-σ-π-перегруппировки простых аллилпалладиевых производных, которая требует двойной *Z/E* стереоинверсии для образования 2*Z*-изомеров (которые не были обнаружены). Однако механизм реакции с участием подобных производных объясняет необходимость наличия сопряженной двойной связи для протекания инверсии.



Выводы по главе 2

Таким образом, разработаны эффективные стереоселективные (в том числе стеревидивергентные) методы синтеза различных непредельных соединений:

- 2-галоген-1,3-диенов на основе олефинирования α -галогензамещенных α,β -непредельных альдегидов по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу);

- (2*E*,4*Z*)- и (2*E*,4*E*)-2-алкинил-бута-1,3-диенов на основе изменения последовательности реакций кросс-сочетания Соногашира и олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу (Виттигу);

- 4*E*- и 4*Z*-изомеров тризамещенных сопряженных алкенов на основе кросс-сочетания Сузуки 2-бром-1,3-диенов с бороновыми кислотами.

Установлена зависимость диастереоселективности от полярности используемого растворителя. Рассмотрены некоторые аспекты механизма инверсии в реакциях Соногашира и Сузуки.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в высушенной пламенем стеклянной посуде в атмосфере аргона. Сухие растворители были использованы для всех операций. Колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля (70-230 mesh) от Merck.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-500 (500 и 125 МГц соответственно). Химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта. Обработка ЯМР спектров проводилась с использованием программного обеспечения MestReNova 12.0.0.

Масс-спектральный анализ проводили на хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33-500 Да). Использовали капиллярную колонку HP-1MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура испарителя 280 °С, температура ионизационной камеры 200 °С. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 280 °С со скоростью 10 град/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

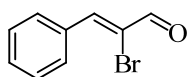
Хроматографический анализ проводили на аппаратно-программном комплексе Хроматэк-Кристалл 5000 с масс-селективным детектором Finnigan DSQ (электронная ионизация при 70 эВ). Использовали капиллярную колонку Restek Rtx-5ms (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан, длина 30 метров), температура испарителя 250 °С, температура ионизационной камеры 250 °С. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 50 до 280 °С со скоростью 10 °С/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин). Массовую долю компонентов определяли методом "внутреннего стандарта" с учетом градуировочных коэффициентов. В качестве "внутреннего стандарта" использовали тетрадекан.

Температура плавления твердых образцов была определена с использованием прибора для автоматизированного измерения точки

плавления 1101D Mel-Temp. Измерения производились двукратно, стартовая температура – 50 °С, скорость нагревания образцов – 10 °С/мин.

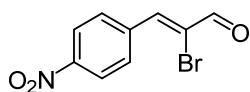
3.1 Получение исходных соединений

Синтез (2*Z*)-2-бром-3-фенилпроп-2-еняля (2а). К раствору коричневого



альдегида (1,0 г, 7,56 ммоль) в 10 мл дихлорметана (ДХМ) добавляли Br₂ (1,55 г, 9,7 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли Et₃N (1,31 г, 12,9 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 30 минут реакционную смесь последовательно обрабатывали насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и дихлорметаном (3×10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали, получая смесь *Z/E*-изомеров 1:1 в виде желтого масла. После выдерживания в течение 4 дней при комнатной температуре он полностью превращался в (*Z*)-изомер в виде твердого вещества. Перекристаллизация в гексане дает 1,30 г (81%) **2а** в виде светло-желтых кристаллов. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 9.34 (s, 1H, C¹H), 8.02-7.99 (m, 2H, CH_{аром.}), 7.90 (s, 1H, C³H), 7.52-7.46 (m, 3H, CH_{аром.}). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 187.1 (C¹), 149.2 (C³), 132.9 (C_{аром.}), 131.6 (CH_{аром.}), 130.9 (2CH_{аром.}), 128.8 (2CH_{аром.}), 124.3 (C²). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 212 (26) and 210 (26) [M]⁺, 211 (43), 209 (45), 131 (28), 103 (100), 102 (72), 78 (41), 77 (75), 51 (49), 50 (28).

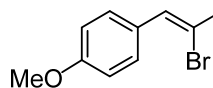
Синтез (2*Z*)-2-бром-3-(4-нитрофенил)проп-2-еняля (2б). К раствору (2*E*)-3-



(4-нитрофенил)проп-2-еняля (0,354 г, 2 ммоль) в 4 мл ДХМ добавляли Br₂ (0,384 г, 2,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли Et₃N (0,34 г, 3,4 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут реакционную смесь последовательно обрабатывали насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и ДХМ (3×5 мл). Органический слой сушили MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / гексан, 2/8), получая **2б** в виде светло-желтого твердого вещества (0,319 г, 62%, 95%

Z). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 9.42 (s, 1H, C^1H), 8.34 (d, $J=8.5$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.13 (d, $J=8.5$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.00 (s, 1H, C^3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 186.4 (C^1), 148.7 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 145.3 (C^3), 138.9 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 131.3 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.9 (C^2), 123.9 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$). MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 257 (2) and 255 (2) $[\text{M}]^+$, 102 (100), 101 (40), 76 (48), 75 (91), 74 (66), 63 (54), 51 (66), 50 (83), 46 (76).

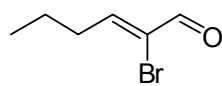
Синтез (2Z)-2-бром-3-(4-метоксифенил)проп-2-еналь (2в). К раствору (2E)-



3-(4-метоксифенил)проп-2-еналь (0,811 г, 5 ммоль) в 7 мл дихлорметана добавляли Br_2 (0,959 г, 6 ммоль) при 0 °С.

Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли Et_3N (0,86 г, 8,5 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 15 минут реакционную смесь последовательно обрабатывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и CH_2Cl_2 (3×7 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /гексан, 1/9), получая 2-бром-3-(4-метоксифенил)проп-2-еналь в виде смеси *Z/E*-изомеров. После выдерживания в течение 4 дней при комнатной температуре он полностью превращался в (*Z*)-изомер **2в** в виде желтого твердого вещества (1,01 г, 84%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 9.28 (s, 1H, C^1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.81 (s, 1H, C^3H), 6.99 (d, $J=8.8$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 3.87 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 187.1 (C^1), 162.4 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 149.1 (C^3), 133.4 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$ or C^2), 121.6 (C^2 or $\text{C}_{\text{аром.}}$), 114.3 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 55.5 (OCH_3). MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 242 (10) and 240 (10) $[\text{M}]^+$, 161 (32), 108 (61), 90 (47), 89 (99), 77 (31), 63 (100), 62 (45), 53 (37), 39 (38).

Синтез (Z)-2-бромгекс-2-еналь (2г). К раствору (*E*)-гекс-2-еналь (2 г; 0,02

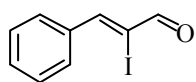


ммоль) в 15 мл дихлорметана добавляли Br_2 (3,356 г, 0,021 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в

течение 15 минут и добавляли Et_3N (4,1 мл; 0,03 ммоль). После перемешивания в течение 48 минут при 0 °С реакционную смесь последовательно обрабатывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали.

Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9), получая **2г** в виде масляной жидкости (2,24 г, 63%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 9.22 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 2.52 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.62 (h, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ^{13}C {H} ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 186.1, 155.6, 128.9, 34.0, 21.0, 13.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 176 (4) $[M]^+$, 137 (21), 135 (25), 97 (78), 81 (21), 67 (23), 53 (28), 43 (34), 42 (86), 41 (85), 39 (100).

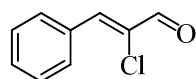
Синтез (2Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-еняля (2д). Смесь 1.32 г (0.01 моль)



коричного альдегида, 3.81 г (0.015 моль) иода, 1.66 г (0.012 ммоль) K_2CO_3 и 0.244 г (2 ммоль) DMAP в 40 мл смеси водного

тетрагидрофурана (1:1) перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем реакционную смесь последовательно обрабатывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 и концентрировали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / гексан, 1/9), получая **2д** в виде твердого вещества (1.98 г, 77 %). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.47-7.53 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.98-8.02 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 8.09 с (1H, C^3H), 8.78 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 105.8 (C^2), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 130.4 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 155.8 (C^3), 189.0 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 (64) $[M]^+$, 131 (30), 130 (49), 103 (100), 102 (66), 77 (98), 76 (30), 53 (30), 51 (55), 50 (33).

Синтез (Z)-2-хлор-3-фенилпроп-2-еняля (2е). Смесь 0.66 г (5 ммоль)

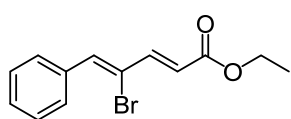


коричного альдегида, 1.84 г (6 ммоль) оксона в 20 мл дихлорметана добавляли 2 N раствор HCl (7 мл, 12 ммоль) и

перемешивали 2 часа при комнатной температуре и добавляли Et_3N (4 мл, 28.7 ммоль). После перемешивания в течение 24 часов реакционную смесь промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / гексан, 5/95), получая **2е**

в виде белого масла (0,449 г, 54%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.48-7.50 м (3H), 7.55 с (1H), 7.95-7.97 м (2H), 9.51 с (1H).

Синтез этил (2E, 4Z)-4-бром-5-фенилпента-2,4-диеноата (3a). DBU (0,189



г, 1,24 ммоль) добавляли к смеси триэтилфосфоацетата (0,278 г, 1,24 ммоль) и LiCl (53 мг, 1,24 ммоль) в сухом CH_3CN (8 мл) при комнатной температуре в атмосфере

аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли раствор альдегида **2a** (0,20 г, 0,95 ммоль) в 2 мл CH_3CN .

После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные

органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали

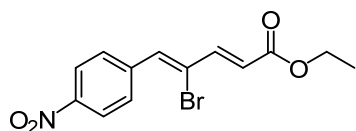
методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / гексан, 5/95), получая **3a** в виде светло-желтого твердого вещества (0,226 г, 85%). ^1H ЯМР

(500 МГц, CDCl_3): δ 7.76 (d, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.47 (d, $J=14.7$ Гц, 1H, C^3H), 7.41-7.34 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.26 (s, 1H, CHPh), 6.37 (d, $J=14.7$ Гц, 1H, C^2H), 4.25 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2O), 1.32 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 166.5 (C^1), 144.8 (C^3), 138.9 (CHPh), 134.7 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 130.0 (2 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.4 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.3 (2 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123.1 (C^2), 120.3 (C^4), 60.7 (CH_2O), 14.3 (CH_3).

MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 282 (9) and 280 (9) [M] $^+$, 201 (31), 173 (83), 129 (26), 128 (100), 127 (55), 117 (45), 115 (27), 102 (28), 51 (28).

Синтез этил (2E,4Z)-4-бром-5-(4-нитрофенил)пента-2,4-диеноата (3b).



Et_3N (0,125 г, 1,24 ммоль) добавляли к смеси триэтилфосфоацетата (0,278 г, 1,24 ммоль) и LiCl (53 мг, 1,24 ммоль) в сухом CH_3CN (10 мл) при

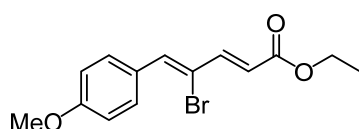
комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли альдегид **2b** (0,243 г, 0,95 ммоль).

После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов добавляли воду и экстрагировали EtOAc (5×5 мл). Объединенные

органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над

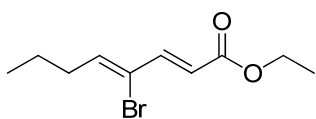
MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 2/8), получая **3в** в виде светло-желтого твердого вещества (0,254 г, 82%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.26 (d, *J*=8.7 Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.90 (d, *J*=8.7 Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.48 (d, *J*=14.7 Гц, 1H, C³H), 7.33 (s, 1H, CHPh), 6.46 (d, *J*=14.7 Гц, 1H, C²H), 4.28 (q, *J*=7.1 Гц, 2H, CH₂O), 1.34 (t, *J*=7.1 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166.1 (C¹), 147.6 (C_{аром.}), 143.7 (C³), 141.1 (C_{аром.}), 136.1 (CHPh), 130.6 (2CH_{аром.}), 125.5 (C²), 124.2 (C⁴), 123.6 (2CH_{аром.}), 61.0 (CH₂O), 14.3 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 327 (1) and 325 (1) [M]⁺, 218 (44), 127 (87), 126 (62), 116 (51), 115 (100), 77 (41), 75 (40), 63 (40), 51 (32).

Синтез этил (2*E*, 4*Z*)-4-бром-5-(4-метоксифенил)пента-2,4-диеноата (3в).



DBU (0,189 г, 1,24 ммоль) добавляли к смеси триэтилфосфоацетата (0,278 г, 1,24 ммоль) и LiCl (53 мг, 1,24 ммоль) в сухом CH₃CN (8 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли раствор альдегида **2б** (0,229 г, 0,95 ммоль) в 2 мл CH₃CN. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc / гексан, 1/9), получая **3б** в виде светло-желтого твердого вещества (0,231 г, 78%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J*=8.7 Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.46 (d, *J*=14.6 Гц, 1H, C³H), 7.20 (s, 1H, CHPh), 6.93 (d, *J*=8.7 Гц, 2H, CH_{аром.}), 6.31 (d, *J*=14.6 Гц, 1H, C²H), 4.25 (q, *J*=7.1 Гц, 2H, CH₂O), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 1.32 (t, *J*=7.1 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166.7 (C¹), 160.6 (C_{аром.}), 145.2 (C³), 138.6 (CHPh), 131.9 (2CH_{аром.}), 127.3 (C_{аром.}), 121.8 (C²), 118.0 (C⁴), 113.9 (2CH_{аром.}), 60.6 (CH₂O), 55.4 (CH₃O), 14.3 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 312 (1) and 310 (1) [M]⁺, 231 (20), 203 (32), 158 (18), 143 (34), 135 (100), 131 (17), 115 (79), 89 (28), 63 (26).

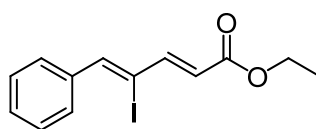
Синтез этил (2E,4Z)-4-бромокта-2,4-диеноата (3г). К раствору (Z)-2-



бромогекс-2-еняля (0,3 г; 1,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) добавляли этил (трифенилфосфоранилиден)ацетат (0,62 г; 1,77 ммоль). После перемешивания при комнатной

температуре в течение 2 часов добавляли воду и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×4 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 3/97). Выход: 0,25 г (60%) в виде масляной жидкости желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.28 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 6.37 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.20 (d, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.36 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.51 (h, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H). ^{13}C {H} ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 166.7, 143.5, 143.2, 123.2, 121.8, 60.6, 34.1, 21.4, 14.3, 13.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 (20) $[M]^+$, 139 (93), 125 (61), 97 (100), 93 (86), 81 (31), 79 (39), 77 (39), 65 (71), 51 (32), 39 (56).

Синтез этил (2E,4Z)-4-иод-5-фенилпента-2,4-диеноата (3д). Et_3N (0,189 г,

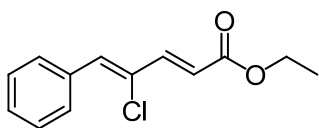


1,24 ммоль) добавляли к смеси триэтилфосфоацетата (0,278 г, 1,24 ммоль) и LiCl (53 мг, 1,24 ммоль) в сухом CH_3CN (8 мл) при комнатной температуре в атмосфере

аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли раствор альдегида **2д** (0,245 г, 0,95 ммоль) в 2 мл CH_3CN . После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95), получая **3д** в виде светло-желтого твердого вещества (0,187 г, 60%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.41-7.35 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.26 (s, 1H, CHPh), 7.22 (d, $J = 14.7$ Гц, 1H, C^3H), 6.29 (d, $J = 14.7$ Гц, 1H, C^2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2O), 1.33 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц,

CDCl_3): δ 166.5 (C^1), 149.5 (C^3), 145.4 (C_{HPh}), 136.5 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 129.5 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.5 (C^2), 99.5 (C^4), 60.7 (CH_2O), 14.3 (CH_3).

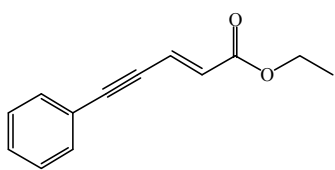
Синтез этил (2*E*,4*Z*)-4-хлор-5-фенилпента-2,4-диеноата (3e). Et_3N (0,125 г,



1,24 ммоль) добавляли к смеси триэтилфосфоацетата (0,278 г, 1,24 ммоль) и LiCl (53 мг, 1,24 ммоль) в сухом CH_3CN (8 мл) при комнатной температуре в атмосфере

аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли альдегид **2e** (0,158 г, 0,95 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов добавляли воду и экстрагировали гексаном (5×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /гексан, 2/8), получая **3e** в виде светло-желтого масла (0,213 г, 95%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.77 (d, $J=7.4$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.48 (d, $J=14.8$ Гц, 1H, C^3H), 7.44-7.34 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.97 (s, 1H, C_{HPh}), 6.37 (d, $J=14.8$ Гц, 1H, C^2H), 4.25 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2O), 1.33 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 166.6, 143.5, 135.56, 133.9, 130.2, 129.4, 128.9, 128.5, 121.1, 60.7, 14.3.

Синтез (2*E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата (4). Смесь 0.15 г (0.58 ммоль)

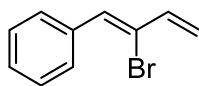


альдегида **2д**, 0.141 г (0.63 ммоль) триэтилфосфоацетата и 0.177 г (1.16 ммоль) DBU в 3 мл сухого ацетонитрила перемешивали при

комнатной температуре до полной конверсии **2д** (4 ч, контроль методом ГЖХ). Затем к реакционной смеси приливали 6 мл воды и обрабатывали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 и концентрировали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан – этилацетат, 9:1). Выход 0.089 г (77 %) [91]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 , J 7 Гц), 4.24 к (2H, CH_2O , J 7 Гц), 6.31 д (1H, C^2H , J 15.9 Гц), 6.99 д (1H, C^3H , J 15.9 Гц), 7.32-7.37 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.46-7.49 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ,

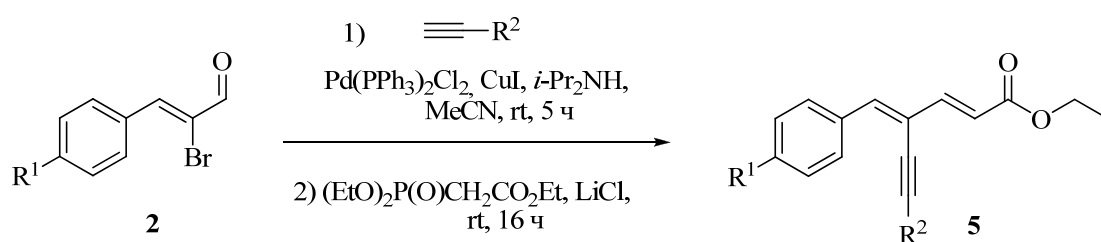
δ , м.д.: 14.24 (CH₃), 60.78 (CH₂O), 86.37 (C⁴), 98.27 (C⁵), 122.21 (C_{аром.}), 125.08 (C²), 128.47 (2CH_{аром.}), 129.30 (CH_{аром.}), 130.06 (C³), 131.96 (2CH_{аром.}), 165.92 (C¹). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 200 (67), 172 (63), 155 (71), 128 (43), 127 (100), 126 (67), 116 (59), 115 (85), 77 (85), 63 (40).

[(1Z)-2-бромбута-1,3-диен-1-ил]бензол (3ж). *n*-BuLi (0.45 мл, 2.0 М в циклогексане) добавляли к суспензии иодида метилтрифенилфосфония (0.4 г, 0.99 ммоль) в 3 мл сухого



ТГФ при 0 °С в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 15 минут добавляли (2Z)-2-бром-3-фенилпроп-2-еналь **2а** (0.188 г, 0.89 ммоль) в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с помощью ГЖХ. После завершения реакции (1ч) в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали гексаном (3×3 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан в качестве элюента, с получением продукта в виде бесцветного масла (0.065 г, 35%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.68 (d, $J=7.8$ Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.38-7.28 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.97 (s, 1H, C¹H), 6.49 (dd, $J=16.2, 10.4$ Гц, 1H, C³H), 5.73 (d, $J=16.2$ Гц, 1H, C⁴H₂), 5.32 (d, $J=10.4$ Гц, 1H, C⁴H₂). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 137.1 (CH=), 135.6 (C_{аром.}), 132.3 (CH=), 129.6 (2CH_{аром.}), 128.3 (CH_{аром.}), 128.2 (2CH_{аром.}), 123.9 (C²), 119.0 (CH=). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 210 (1) and 208 (1) [M]⁺, 129 (100) [M-Br]⁺, 128 (73), 127 (28), 102 (23), 77 (26), 63 (27), 51 (55), 50 (32), 39 (26). ЯМР спектры соответствуют ранее полученным [88-90].

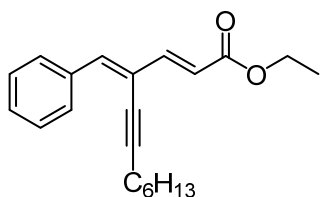
3.2 Общая методика А для «one-pot» синтеза диенинов 5аа-5ка



Алкин (0,85 ммоль) добавляли к смеси альдегида **2** (0,71 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 мг, 0,036 ммоль), CuI (14 мг, 0,071 ммоль) и диизопропиламина (0,287 г, 2,84 ммоль) в сухом CH₃CN (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 5 часов. Затем добавляли триэтилфосфоацетат (0,24 г, 1,07 ммоль) и LiCl (45 мг, 1,07 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

3.2.1 Характеристические данные полученных соединений (5аа-5ка)

Этил (2E,4Z)-4-бензилидендец-2-ен-5-иноат (5аа). Соединение получали



согласно общей методике А и очищали методом

колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /

гексан, 5/95). Выход 0.172 г (78%). ¹H ЯМР (500 МГц,

CDCl₃): δ 7.96 (d, *J*=7.4 Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.44 (d, *J*=15.2

Гц, 1H, C³H), 7.38-7.32 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.90 (s, 1H, CHPh), 6.37 (d, *J*=15.2 Гц,

1H, C²H), 4.24 (q, *J*=7.1 Гц, 2H, CH₂O), 2.52 (t, *J*=7.1 Гц, 2H, C⁷H₂), 1.69-1.63

(m, 2H, CH₂), 1.52-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.36-1.30 (m, 7H, CH₂, CH₃), 0.91 (t,

J=6.9 Гц, 3H, C¹²H₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 146.9 (C³),

142.2 (CHPh), 135.8 (C_{аром.}), 129.5 (2CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 128.4 (2CH_{аром.}),

120.5 (C²), 119.5 (C⁴), 100.7 (C⁶), 75.9 (C⁵), 60.4 (CH₂O), 31.4 (C¹⁰), 28.8 (CH₂),

28.5 (CH₂), 22.6 (C¹¹), 19.8 (C⁷), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 310

(44) [M]⁺, 197 (100), 167 (55), 166 (29), 165 (73), 152 (33), 141 (48), 55 (29), 43

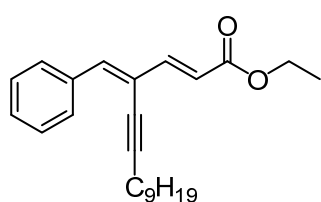
(62), 41 (32). Элементный анализ: вычислено для C₂₁H₂₆O₂: C, 81.25; H, 8.44.

Найдено: C, 81.15; H, 8.52.

Этил (2E,4Z)-4-бензилиденпентадец-2-ен-5-иноат (5ба). Соединение

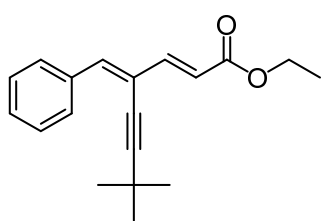
получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной

хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.202 г (81%). ¹H



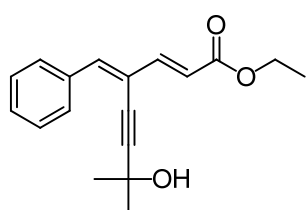
ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.96 (d, $J=7.3$ Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.44 (d, $J=15.1$ Гц, 1H, C³H), 7.39-7.33 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.90 (s, 1H, CHPh), 6.37 (d, $J=15.1$ Гц, 1H, C²H), 4.25 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH₂O), 2.52 (t, $J=7.1$ Гц, 2H, C⁷H₂), 1.70-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.28 (m, 13H, CH₂, CH₃), 0.89 (t, $J=6.8$ Гц, 3H, C¹⁵H₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 146.8 (C³), 142.1 (CHPh), 135.7 (C_{аром.}), 129.5 (2CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 128.3 (2CH_{аром.}), 120.4 (C²), 119.5 (C⁴), 100.7 (C⁶), 75.8 (C⁵), 60.3 (CH₂O), 31.8 (C¹³), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.5 (CH₂), 22.6 (C¹⁴), 19.8 (C⁷), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 352 (35) [M]⁺, 197 (100), 167 (52), 165 (71), 152 (32), 141 (47), 91 (31), 55 (35), 43 (87), 41 (74). HRMS (EI, m/z): вычислено для C₂₄H₃₂O₂: 352.2402. Найдено: 352.2396.

Этил (2E,4Z)-4-бензилиден-7,7-диметилокт-2-ен-5-иноат (5Ba).



Соединение получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.172 г (86%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.97 (d, $J=7.3$ Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.43 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C³H), 7.38-7.32 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.90 (s, 1H, CHPh), 6.31 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C²H), 4.25 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH₂O), 1.38 (s, 9H, CH₃), 1.33 (t, $J=7.2$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.2 (C¹), 146.8 (C³), 142.1 (CHPh), 135.8 (C_{аром.}), 129.6 (2CH_{аром.}), 129.3 (CH_{аром.}), 128.2 (2CH_{аром.}), 120.3 (C²), 119.4 (C⁴), 108.3 (C⁶), 74.5 (C⁵), 60.4 (CH₂O), 30.7 (3CH₃), 28.6 (C⁷), 14.4 (CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 282 (61) [M]⁺, 197 (56), 194 (39), 193 (47), 179 (76), 178 (68), 165 (44), 153 (39), 152 (38), 57 (100). Элементный анализ: вычислено для C₁₉H₂₂O₂: C, 80.82; H, 7.85. Найдено: C, 80.91; H, 7.72.

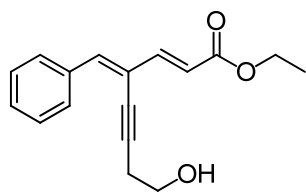
Этил (2E,4Z)-4-бензилиден-7-гидрокси-7-метилокт-2-ен-5-иноат (5Ba).



Соединение получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 3/7). Выход 0.159 г (79%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.91 (d, $J=7.3$ Гц, 2H,

CH_{аром.}), 7.41 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C³H), 7.38-7.35 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.94 (s, 1H, CHPh), 6.31 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C²H), 4.23 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH₂O), 2.71 (br s, 1H, OH), 1.67 (s, 6H, CH₃), 1.31 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 146.1 (C³), 143.4 (CHPh), 135.4 (C_{аром.}), 129.7 (2CH_{аром.}), 129.6 (CH_{аром.}), 128.4 (2CH_{аром.}), 120.5 (C²), 118.3 (C⁴), 103.2 (C⁶), 77.3 (C⁵), 65.7 (C⁷), 60.6 (CH₂O), 31.2 (2CH₃), 14.3 (CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 284 (18) [M]⁺, 237 (24), 205 (23), 193 (21), 181 (10), 178 (10), 165 (9), 153 (16), 152 (23), 43 (100). Элементный анализ: вычислено для C₁₈H₂₀O₃: C, 76.03; H, 7.09. Найдено: C, 75.84; H, 7.01.

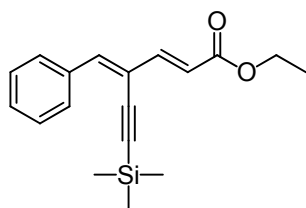
Этил (2E,4Z)-4-бензилиден-8-гидроксиокт-2-ен-5-иноат (5да). Соединение



получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 4/6). Выход 0.121 г (63%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.93 (d, $J=7.4$ Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.43 (d, $J=15.1$ Гц, 1H, C³H), 7.39-7.32 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.94 (s, 1H, CHPh), 6.36 (d, $J=15.1$ Гц, 1H, C²H), 4.24 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH₂O), 3.87 (t, $J=6.4$ Гц, 2H, C⁸H₂), 2.79 (t, $J=6.4$ Гц, 2H, C⁷H₂), 1.32 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 146.5 (C³), 142.9 (CHPh), 135.5 (C_{аром.}), 129.48 (CH_{аром.}), 129.45 (2CH_{аром.}), 128.4 (2CH_{аром.}), 120.4 (C²), 118.9 (C⁴), 96.7 (C⁶), 77.3 (C⁵), 60.9 (CH₂O), 60.5 (C⁸), 24.0 (C⁷), 14.2 (CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 270 (41) [M]⁺, 223 (47), 197 (49), 179 (24), 178 (32), 167 (32), 166 (40), 165 (100), 152 (38), 115 (22). Элементный анализ: вычислено для C₁₇H₁₈O₃: C, 75.53; H, 6.71. Найдено: C, 75.28; H, 6.65.

Этил (2E,4Z)-4-бензилиден-6-(триметилсилил)гекс-2-ен-5-иноат (5еа).

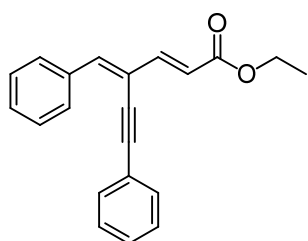


Соединение получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.145 г (68%) [92]. ¹³C ЯМР химические сдвиги указаны относительно CDCl₃ (77.1 ppm).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.99 (d, $J=7.4$ Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.41 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C³H), 7.39-7.34 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.97 (s, 1H, CHPh),

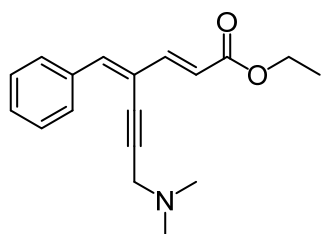
6.36 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C²H), 4.25 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH₂O), 1.33 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH₃), 0.30 (s, 9H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 145.9 (C³), 144.0 (CHPh), 135.5 (C_{аром.}), 129.9 (2CH_{аром.}), 129.8 (CH_{аром.}), 128.4 (2CH_{аром.}), 120.9 (C²), 118.8 (C⁴), 105.2 (C⁶), 100.0 (C⁵), 60.5 (CH₂O), 14.4 (CH₃), -0.2 (3CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 298 (11) [M]⁺, 237 (16), 225 (9), 197 (9), 165 (9), 152 (8), 75 (33), 74 (9), 73 (100), 45 (9). Элементный анализ: вычислено для C₁₈H₂₂O₂Si: C, 72.44; H, 7.43. Найдено: C, 72.29; H, 7.48.

Этил (2E,4Z)-4-бензилиден-6-фенилгекс-2-ен-5-иноат (5жа). Соединение



получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексане, 5/95). Выход 0.140 г (65%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.0 (d, $J=7.4$ Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.57-7.55 (m, 2H, CH_{аром.}), 7.50 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C³H), 7.42-7.33 (m, 6H, CH_{аром.}), 7.02 (s, 1H, CHPh), 6.48 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C²H), 4.26 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH₂O), 1.33 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.0 (C¹), 146.1 (C³), 143.2 (CHPh), 135.6 (C_{аром.}), 131.6 (2CH_{аром.}), 129.8 (2CH_{аром.}), 129.7 (CH_{аром.}), 128.9 (CH_{аром.}), 128.5 (4CH_{аром.}), 122.6 (C_{аром.}), 120.7 (C²), 118.7 (C⁴), 98.5 (C⁶), 84.6 (C⁵), 60.5 (CH₂O), 14.3 (CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 302 (43) [M]⁺, 273 (52), 230 (24), 229 (100), 228 (84), 227 (28), 226 (36), 202 (29), 113 (21), 105 (40). Элементный анализ: вычислено для C₂₁H₁₈O₂: C, 83.42; H, 6.00. Найдено: C, 83.48; H, 5.83.

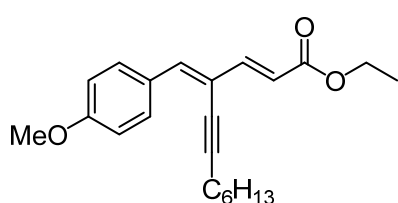
Этил (2E,4Z)-4-бензилиден-7-(диметиламино)гепт-2-ен-5-иноат (5за).



Соединение получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на Al₂O₃ (EtOAc/гексан, 2/8→EtOAc/Et₃N, 9/1). Выход 0.044 г (22%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.94 (d, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.44 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C³H), 7.39-7.33 (m, 3H, CH_{аром.}), 6.98 (s, 1H, CHPh), 6.37 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C²H), 4.25 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH₂O), 3.62 (s, 2H, C⁷H₂), 2.40 (s, 6H, NCH₃), 1.33 (t, $J=7.2$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.0 (C¹), 146.4 (C³), 143.2 (CHPh), 135.5

(C_{аром.}), 129.7 (2CH_{аром.}), 129.6 (CH_{аром.}), 128.5 (2CH_{аром.}), 120.7 (C²), 118.8 (C⁴), 94.5 (C⁶), 80.5 (C⁵), 60.5 (CH₂O), 48.8 (C⁷), 44.3 (2CH₃N), 14.4 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 283 (30) [M]⁺, 167 (54), 166 (49), 165 (100), 152 (35), 115 (24), 82 (26), 58 (44), 44 (28), 42 (92). Элементный анализ: вычислено для C₁₈H₂₁NO₂: C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94. Найдено: C, 76.11; H, 7.57; N, 4.86.

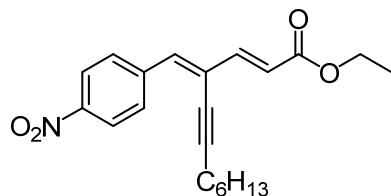
Этил (2E,4Z)-4-(4-метоксибензилиден)додец-2-ен-5-иноат (5иа).



Соединение получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 0.163 г (67%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J*=8.8

Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.42 (d, *J*=15.1 Гц, 1H, C³H), 6.89 (d, *J*=8.8 Гц, 2H, CH_{аром.}), 6.84 (s, 1H, CHPh), 6.31 (d, *J*=15.1 Гц, 1H, C²H), 4.24 (q, *J*=7.1 Гц, 2H, CH₂O), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.52 (t, *J*=7.1 Гц, 2H, C⁷H₂), 1.69-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.30 (m, 7H, CH₂, CH₃), 0.91 (t, *J*=6.9 Гц, 3H, C¹²H₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.3 (C¹), 160.5 (C_{аром.}), 147.4 (C³), 142.0 (CHPh), 131.3 (2CH_{аром.}), 128.7 (C_{аром.}), 119.2 (C²), 117.2 (C⁴), 113.8 (2CH_{аром.}), 100.3 (C⁶), 76.1 (C⁵), 60.3 (CH₂O), 55.3 (CH₃O), 31.4 (C¹⁰), 28.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 22.6 (C¹¹), 19.8 (C⁷), 14.4 (CH₃), 14.1 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 340 (8) [M]⁺, 227 (46), 171 (30), 165 (50), 153 (41), 152 (55), 121 (77), 55 (49), 43 (100), 41 (86).

Этил (2E,4Z)-4-(4-нитробензилиден)додец-2-ен-5-иноат (5ка).

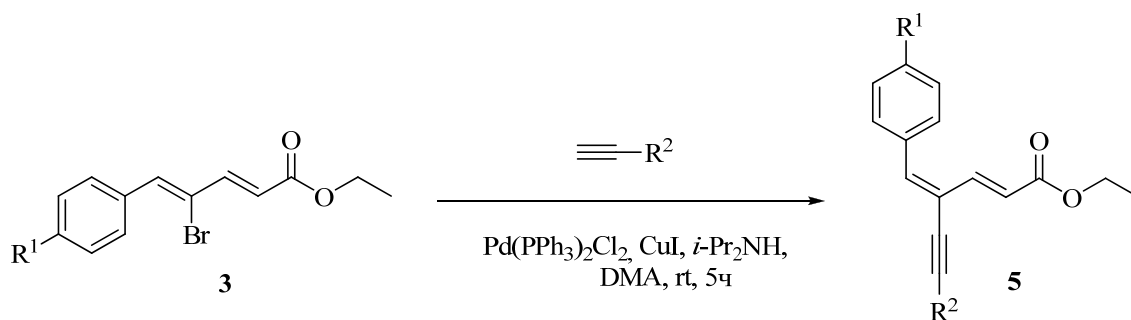


получали согласно общей методике А и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 0.159 г (63%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J*=8.9

Гц, 2H, CH_{аром.}), 8.09 (d, *J*=8.9 Гц, 2H, CH_{аром.}), 7.42 (d, *J*=15.2 Гц, 1H, C³H), 6.93 (s, 1H, CHPh), 6.45 (d, *J*=15.2 Гц, 1H, C²H), 4.26 (q, *J*=7.1 Гц, 2H, CH₂O), 2.55 (t, *J*=7.1 Гц, 2H, C⁷H₂), 1.71-1.65 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.37-1.31 (m, 7H, CH₂, CH₃), 0.91 (t, *J*=7.0 Гц, 3H, C¹²H₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166.7 (C¹), 147.3 (C_{аром.}), 145.6 (C³), 141.9 (C_{аром.}), 138.6 (CHPh),

129.8 (2CH_{аром.}), 123.6 (2CH_{аром.}), 123.6 (C⁴), 123.0 (C²), 102.8 (C⁶), 75.5 (C⁵), 60.7 (CH₂O), 31.3 (C¹⁰), 28.8 (CH₂), 28.4 (CH₂), 22.6 (C¹¹), 19.9 (C⁷), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 355 (3) [M]⁺, 178 (21), 166 (36), 165 (76), 152 (38), 139 (20), 115 (21), 55 (45), 43 (100), 41 (93).

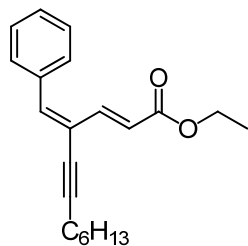
3.3 Общая методика Б для синтеза диенинов 5аб-5кб



Алкин (0,43 ммоль) добавляли к смеси 2-бром-1,3-диена **3** (0,36 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13 мг, 0,018 ммоль), CuI (7 мг, 0,036 ммоль) и диизопропиламина (0,109 г, 1,08 ммоль) в 2 мл сухого ДМА при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 5 часов. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии.

3.3.1 Характеристические данные полученных соединений 5аб-5кб

Этил (2E,4E)-4-бензилидендец-2-ен-5-иноат (5аб). Соединение получали



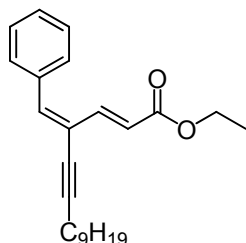
согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.089 г (80%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J*=15.3 Гц, 1H, C³H), 7.38-7.27 (m, 5H, CH_{аром.}), 7.15 (s, 1H, CHPh), 6.47 (d, *J*=15.3 Гц, 1H, C²H), 4.21 (q, *J*=7.1

Гц, 2H, CH₂O), 2.41 (t, *J*=7.1 Гц, 2H, C⁷H₂), 1.64-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.36-1.27 (m, 7H, CH₂, CH₃), 0.91 (t, *J*=6.9 Гц, 3H, C¹²H₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 142.0 (C³), 140.0 (CHPh), 135.6 (C_{аром.}),

129.6 (2CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 128.5 (CH_{аром.}), 123.6 (C²), 121.3 (C⁴), 93.1 (C⁶), 78.3 (C⁵), 60.4 (CH₂O), 31.4 (C¹⁰), 28.73 (CH₂), 28.69 (CH₂), 22.6 (C¹¹), 19.4 (C⁷), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 310 (36) [M]⁺, 197 (100), 167 (55), 166 (29), 165 (74), 152 (33), 141 (49), 55 (28), 43 (60), 41 (32).

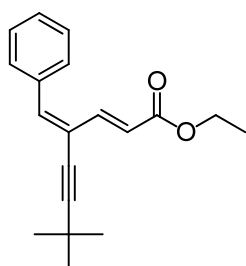
Этил (2E,4E)-4-бензилиденпентадец-2-ен-5-иноат (566). Соединение



получали согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.104 г (82%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J*=15.3 Гц, 1H, C³H), 7.38-7.27 (m, 5H, CH_{аром.}), 7.15 (s, 1H, CHPh), 6.47 (d, *J*=15.3 Гц, 1H, C²H), 4.21 (q, *J*=7.1 Гц,

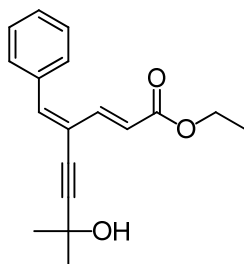
2H, CH₂O), 2.41 (t, *J*=7.1 Гц, 2H, C⁷H₂), 1.64-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.47-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.31-1.27 (m, 13H, CH₂, CH₃), 0.88 (t, *J*=6.9 Гц, 3H, C¹⁵H₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 142.0 (C³), 140.0 (CHPh), 135.6 (C_{аром.}), 129.6 (2CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 128.4 (CH_{аром.}), 123.5 (C²), 121.3 (C⁴), 93.1 (C⁶), 78.3 (C⁵), 60.4 (CH₂O), 31.9 (C¹³), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 22.7 (C¹⁴), 19.4 (C⁷), 14.3 (CH₃), 14.1 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 352 (37) [M]⁺, 197 (100), 167 (50), 165 (64), 152 (29), 141 (47), 91 (28), 55 (29), 43 (68), 41 (59).

Этил (2E,4E)-4-бензилиден-7,7-диметиллокт-2-ен-5-иноат (567).

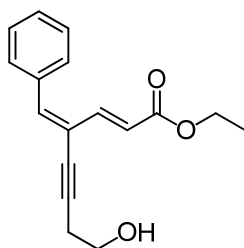


Соединение получали согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.081 г (80%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J*=15.3 Гц, 1H, C³H), 7.39-7.27 (m, 5H, CH_{аром.}), 7.16 (s, 1H, CHPh), 6.41 (d,

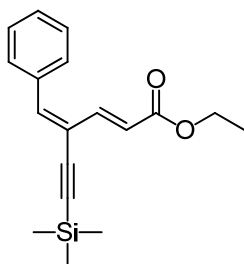
J=15.3 Гц, 1H, C²H), 4.22 (q, *J*=7.1 Гц, 2H, CH₂O), 1.34 (s, 9H, CH₃), 1.29 (t, *J*=7.1 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.1 (C¹), 142.0 (C³), 140.0 (CHPh), 135.5 (C_{аром.}), 129.5 (2CH_{аром.}), 128.5 (2CH_{аром.}), 128.4 (CH_{аром.}), 123.4 (C²), 121.1 (C⁴), 101.2 (C⁶), 76.7 (C⁵), 60.4 (CH₂O), 31.0 (3CH₃), 28.1 (C⁷), 14.3 (CH₃). MS (EI, *m/z*, I_{rel.} %): 282 (50) [M]⁺, 197 (50), 193 (44), 179 (72), 178 (68), 165 (44), 153 (38), 152 (40), 57 (100), 41 (37).

Этил (2E,4E)-4-бензилиден-7-гидрокси-7-метилокт-2-ен-5-иноат (5гб).

Соединение получали согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 4/6). Выход 0.076 г (74%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C^3H), 7.41-7.28 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.20 (s, 1H, CHPh), 6.41 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C^2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2O), 1.63 (s, 6H, CH_3), 1.29 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 167.0 (C^1), 143.1 (C^3), 139.4 (CHPh), 135.2 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 129.6 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123.6 (C^2), 120.1 (C^4), 96.4 (C^6), 79.7 (C^5), 65.6 (C^7), 60.6 (CH_2O), 31.5 (2CH_3), 14.3 (CH_3). MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 284 (8) [M] $^+$, 237 (13), 205 (11), 193 (11), 178 (8), 165 (7), 153 (12), 152 (19), 115 (8), 43 (100).

Этил (2E,4E)-4-бензилиден-8-гидроксиокт-2-ен-5-иноат (5дб).

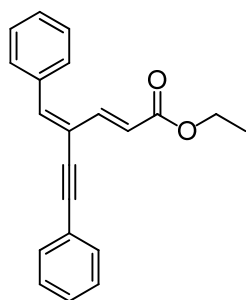
Соединение получали согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 4/6). Выход 0.068 г (70%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C^3H), 7.39-7.27 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.19 (s, 1H, CHPh), 6.45 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C^2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2O), 3.81 (t, $J=6.4$ Гц, 2H, C^8H_2), 2.68 (t, $J=6.4$ Гц, 2H, C^7H_2), 2.55 (br s, 1H, OH), 1.28 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 167.1 (C^1), 142.7 (C^3), 139.8 (CHPh), 135.3 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 129.6 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.64 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.60 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123.6 (C^2), 120.8 (C^4), 89.4 (C^6), 79.8 (C^5), 61.1 (CH_2O), 60.6 (C^8), 23.7 (C^7), 14.3 (CH_3). MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 270 (16) [M] $^+$, 223 (22), 197 (24), 179 (17), 178 (22), 167 (26), 166 (34), 165 (100), 155 (17), 153 (18).

Этил (2E,4E)-4-бензилиден-6-(триметилсилил)гекс-2-ен-5-иноат (5еб).

Соединение получали согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.075 г (70%). ^{13}C ЯМР химические сдвиги указаны относительно CDCl_3 (77.1 ppm). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J=15.3$

Гц, 1H, C³H), 7.40-7.27 (m, 6H, CH_{аром.}, C_HPh), 6.46 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C²H), 4.22 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH₂O), 1.29 (t, $J=7.2$ Гц, 3H, CH₃), 0.27 (s, 9H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 167.0 (C¹), 143.7 (C³), 139.1 (C_HPh), 135.2 (C_{аром.}), 129.6 (2CH_{аром.}), 128.9 (CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 123.9 (C²), 120.6 (C⁴), 102.6 (C⁶), 97.0 (C⁵), 60.5 (CH₂O), 14.3 (CH₃), 0 (3CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 298 (11) [M]⁺, 237 (16), 197 (9), 165 (12), 152 (11), 75 (37), 74 (8), 73 (100), 59 (8), 45 (9).

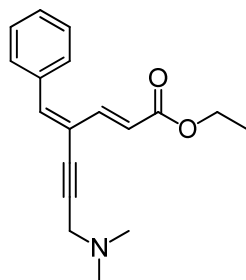
Этил (2E,4E)-4-бензилиден-6-фенилгекс-2-ен-5-иноат (5жб). Соединение



получали согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.073 г (67%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.84 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C³H), 7.54-7.50 (m, 2H, 3H_{аром.}), 7.41-7.31 (m, 9H, CH_{аром.}, C_HPh), 6.58 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C²H),

4.23 (q, $J=7.1$ Гц, 2H, CH₂O), 1.29 (t, $J=7.1$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166.9 (C¹), 142.9 (C³), 139.4 (C_HPh), 135.3 (C_{аром.}), 132.5 (CH_{аром.}), 131.7 (2CH_{аром.}), 129.7 (2CH_{аром.}), 128.8 (CH_{аром.}), 128.7 (2CH_{аром.}), 128.4 (2CH_{аром.}), 123.8 (C²), 122.7 (C_{аром.}), 120.7 (C⁴), 91.8 (C⁶), 87.1 (C⁵), 60.5 (CH₂O), 14.3 (CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 302 (32) [M]⁺, 273 (43), 230 (24), 229 (100), 228 (88), 227 (33), 226 (43), 202 (37), 105 (46), 77 (30).

Этил (2E,4E)-4-бензилиден-7-(диметиламино)гепт-2-ен-5-иноат (5зб).

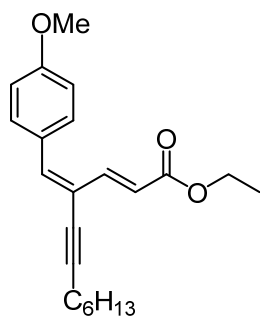


Соединение получали согласно общей методике Б и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 3/7, затем EtOAc/EtOH, 1/1). Выход 0.065 г (64%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.77 (d,

$J=15.3$ Гц, 1H, C³H), 7.40-7.29 (m, 5H, CH_{аром.}), 7.23 (s, 1H, C_HPh), 6.47 (d, $J=15.3$ Гц, 1H, C²H), 4.21 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH₂O), 3.51 (br s, 2H, C⁷H), 2.39 (s, 6H, NCH₃), 1.29 (t, $J=7.2$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 166.9 (C¹), 143.0 (C³), 139.5 (C_HPh), 135.3 (C_{аром.}), 129.6 (2CH_{аром.}), 128.7 (CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 123.7 (C²), 120.6 (C⁴), 86.9 (C⁶), 83.2 (C⁵), 60.5 (CH₂O), 48.4 (C⁷), 44.2 (2CH₃N), 14.3 (CH₃). MS (EI, m/z , I_{rel.} %): 283 (30) [M]⁺,

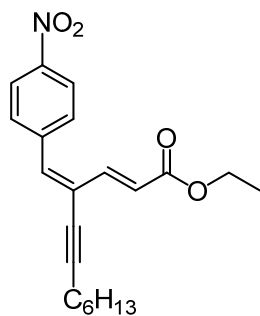
167 (61), 166 (51), 165 (100), 152 (37), 115 (24), 82 (32), 58 (45), 44 (28), 42 (82).

Этил (2E,4E)-4-(4-метоксибензилиден)додец-2-ен-5-иноат (5иб).



Соединение получали согласно общей методике Б (время реакции – 2 ч) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 0.074 г (64%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C^3H), 7.25 (d, $J=8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.10 (s, 1H, CHPh), 6.91 (d, $J=8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.43 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C^2H), 4.22 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2O), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 2.41 (t, $J=7.1$ Гц, 2H, C^7H_2), 1.64-1.58 (m, 2H, CH_2), 1.49-1.43 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.28 (m, 7H, CH_2 , CH_3), 0.91 (t, $J=6.9$ Гц, 3H, C^{12}H_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 167.3 (C^1), 159.9 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 141.8 (C^3), 140.3 (CHPh), 131.2 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 122.8 (C^2), 119.6 (C^4), 114.1 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 92.6 (C^6), 78.5 (C^5), 60.4 (CH_2O), 55.3 (CH_3O), 31.4 (C^{10}), 28.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 22.6 (C^{11}), 19.4 (C^7), 14.3 (CH_3), 14.1 (CH_3). MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 340 (8) $[M]^+$, 227 (42), 171 (27), 165 (45), 153 (37), 152 (47), 121 (58), 55 (40), 43 (100), 41 (99).

Этил (2E,4E)-4-(4-нитробензилиден)додец-2-ен-5-иноат (5кб).

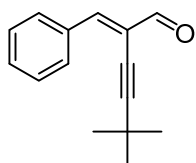


Соединение получали согласно общей методике Б (время реакции – 6 ч) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.063 г (49%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.78 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C^3H), 7.25 (d, $J=8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.10 (s, 1H, CHPh), 6.91 (d, $J=8.7$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.43 (d, $J=15.2$ Гц, 1H, C^2H), 4.22 (q, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2O), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 2.41 (t, $J=7.1$ Гц, 2H, C^7H_2), 1.64-1.58 (m, 2H, CH_2), 1.49-1.43 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.28 (m, 7H, CH_2 , CH_3), 0.91 (t, $J=6.9$ Гц, 3H, C^{12}H_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 167.3 (C^1), 159.9 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 141.8 (C^3), 140.3 (CHPh), 131.2 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 122.8 (C^2), 119.6 (C^4), 114.1 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 92.6 (C^6), 78.5 (C^5), 60.4 (CH_2O), 55.3 (CH_3O), 31.4 (C^{10}), 28.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 22.6 (C^{11}),

19.4 (C^7), 14.3 (CH_3), 14.1 (CH_3). MS (EI, m/z , $I_{rel.}$ %): 355 (2) [M]⁺, 178 (20), 166 (32), 165 (68), 152 (34), 139 (19), 115 (19), 55 (48), 43 (100), 41 (90).

3.4 Синтез диенинов 5ла, 5лб

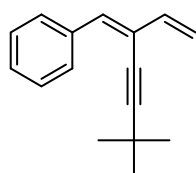
(2E)-2-бензилиден-5,5-диметилгекс-3-иналь (7). 3,3-Диметил-1-бутин (0.07



г, 0.85 ммоль) добавляли к смеси **2а** (0.15 г, 0.71 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 мг, 0.036 ммоль), CuI (14 мг, 0.071 ммоль) и диизопропиламина (0.216 г, 2.13 ммоль) в 2 мл сухого MeCN

при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 0.128 г (85%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 9.53 (s, 1H, CHO), 8.10-8.09 (m, 2H, CH_{аром.}), 7.44-7.42 (m, 3H, CH_{аром.}), 7.41 (s, 1H, CHPh), 1.38 (s, 9H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 191.5 (C^1), 150.4 (CHPh), 134.4 ($C_{аром.}$), 131.3 (CH_{аром.}), 130.4 (2CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 123.4 (C^2), 110.8 (C^4), 73.3 (C^3), 30.6 (3CH₃), 28.7 (C^5). MS (EI, m/z , $I_{rel.}$ %): 212 (5) [M]⁺, 197 (48), 141 (58), 128 (54), 115 (76), 91 (53), 77 (46), 51 (61), 41 (99), 39 (100).

[(1Z)-5,5-диметил-2-винилгекс-1-ен-3-ин-1-ил]бензол (5ла). *n*-BuLi (0.45

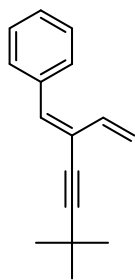


мл, 2.0 М в циклогексане) добавляли к суспензии иодида метилтрифенилфосфония (0.485 г, 1.2 ммоль) в 3 мл сухого ТГФ при 0 °С в атмосфере аргона. После перемешивания в

течение 15 минут добавляли **7** (0.127 г, 0.6 ммоль) в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и за ходом реакции следили с помощью ГЖХ. После завершения реакции (24 ч) в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали гексаном (3×3 мл). Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан в качестве элюента. Выход 0.031 г (24%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J=7.8$ Гц, 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.35-7.24 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.61 (s, 1H, C^1H), 6.49 (dd, $J=16.8, 10.4$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.72 (d, $J=16.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.24 (d, $J=10.4$ Гц, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 1.37 (s, 9H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 138.6 ($\text{CH}=\text{}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 136.1 (C^1), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.1 ($3\text{CH}_{\text{аром.}}$), 121.6 (C^2), 116.0 ($\text{CH}_2=\text{}$), 107.8 (C^4), 75.2 (C^3), 30.9 (3CH_3), 28.5 (C^5). MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 210 (29) [M] $^+$, 165 (100), 153 (64), 152 (45), 115 (63), 77 (42), 63 (38), 51 (49), 41 (90), 39 (89). HRMS (EI, m/z) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}$ 210.1409, found 210.1399.

[(1E)-5,5-диметил-2-винилгекс-1-ен-3-ин-1-ил]бензол (5лб). 3,3-Диметил-



1-бутин (0.071 г, 0.86 ммоль) добавляли к смеси **3ж** (0.15 г, 0.72 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25.0 мг, 0.036 ммоль), CuI (14 мг, 0.072 ммоль) и диизопропиламина (0.218 г, 2.16 ммоль) в 2 мл сухого ДМА при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 3 часов. В

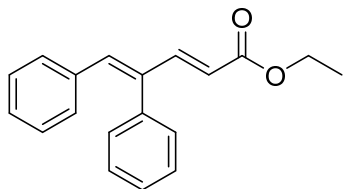
реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали гексаном (3×3 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан в качестве элюента. Выход 0.116 г (77%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 7.35-7.24 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.89 (s, 1H, C^1H), 6.84 (dd, $J=16.8, 10.3$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.81 (d, $J=16.8$ Гц, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.32 (d, $J=10.3$ Гц, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 1.33 (s, 9H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ 136.4 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 135.7 (C^1), 132.3 ($\text{CH}=\text{}$), 129.3 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123.4 (C^2), 119.0 ($\text{CH}_2=\text{}$), 100.6 (C^4), 77.5 (C^3), 31.1 (3CH_3), 28.1 (C^5). MS (EI, m/z , $I_{\text{rel.}}$ %): 210 (32) [M] $^+$, 195 (39), 180 (41), 165 (100), 153 (51), 152 (49), 115 (65), 51 (47), 41 (70), 39 (80).

3.5 Общая методика синтеза баа-бпа (методика В)

К смеси 2-бром-1,3-диена **3** (0.2 ммоль), Pd₂(dba)₃•CHCl₃ (2.1 мг, 2 мкмоль, 1 мол. %, 2 мол. % Pd) добавляли бороновую кислоту (0.4 ммоль), P(*o*-tol)₃ (1,2 мг, 4 мкмоль, 2 мол. %), H₂O (0.022 мл, 1.2 ммоль) и K₂CO₃ (111 мг, 0.8 ммоль) в 2 мл толуола при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. После завершения реакции по данным ГЖХ реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали гексаном (3×3 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Отклонения от общей методики для некоторых соединений отмечены ниже.

3.5.1 Характеристические данные полученных соединений (баа-бпа)

Этил (2E,4Z)-4,5-дифенилпента-2,4-диеноат (баа). Соединение получали

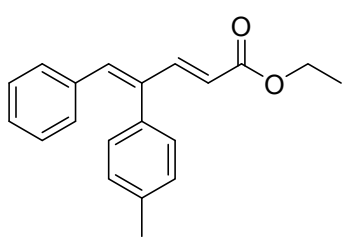


согласно общей методике В (реакция **3а** и фенолбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 53 мг (95%), т.пл. 102–

103 °С. ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃): δ 7.68 (д, *J* = 15.4 Гц, 1H), 7.44 – 7.35 (м, 3H), 7.17 – 7.09 (м, 5H), 6.96 – 6.93 (м, 2H), 6.92 (с, 1H), 5.49 (д, *J* = 15.4 Гц, 1H), 4.19 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃): δ 167.3, 149.6, 139.6, 138.5, 136.9, 135.7, 130.0, 129.20, 129.17, 128.20, 128.16, 127.8, 120.3, 60.3, 14.3. HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ вычислено для C₁₉H₁₈O₂ 278.1307; найдено 278.1301.

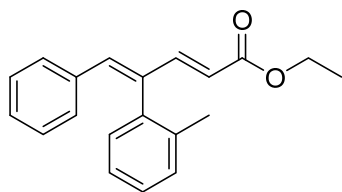
Этил (2E,4Z)-4-(4-метилфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (бба).

Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и *p*-толилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 43 мг (74%), т.пл. 73–75 °С. ¹H ЯМР



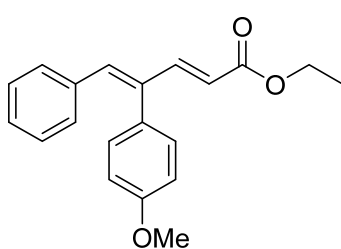
(500 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.23 – 7.20 (м, 2H), 7.15 – 7.10 (м, 3H), 7.05 – 7.02 (м, 2H), 6.99 – 6.96 (м, 2H), 6.90 (с, 1H), 5.51 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 4.18 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.40 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.3, 149.8, 139.6, 138.4, 137.5, 135.8, 133.8, 130.0, 129.9, 129.0, 128.13, 128.12, 120.2, 60.3, 21.3, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 292.1463; найдено 292.1455.

Этил (2E,4Z)-4-(2-метилфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6ва).



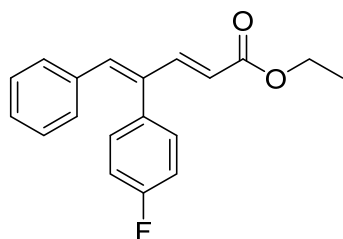
Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и *o*-толилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 50 мг (86%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.68 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.32 – 7.21 (м, 3H), 7.17 – 7.09 (м, 3H), 7.05 – 7.00 (м, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.93 – 6.89 (м, 2H), 5.35 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 4.18 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.07 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.3, 149.1, 138.8, 138.7, 136.3, 135.94, 135.85, 130.6, 129.6, 129.1, 128.38, 128.36, 128.1, 126.7, 119.8, 60.3, 19.1, 14.3. Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$: С, 82.16; Н, 6.89. Найдено: С, 82.27; Н, 6.79.

Этил (2E,4Z)-4-(4-метоксифенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6га).



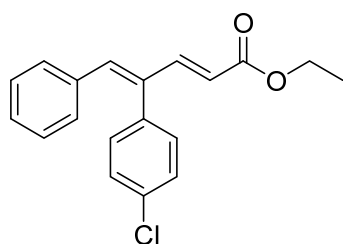
Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и 4-метоксифенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 56 мг (91%), т.пл. 105–106 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.16 – 7.11 (м, 3H), 7.09 – 7.04 (м, 2H), 7.00 – 6.93 (м, 4H), 6.90 (с, 1H), 5.53 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.85 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.3, 159.2, 149.9, 139.3, 138.6, 135.9, 130.4, 130.0, 128.9, 128.2, 128.1, 120.2, 114.6, 60.3, 55.3, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 308.1412; найдено 308.1407.

Этил (2E,4Z)-4-(4-фторфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6да).



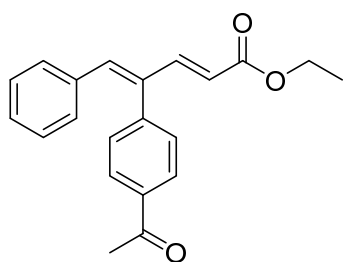
Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и 4-фторфенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 45 мг (76%), т.пл. 90–91 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 7.17 – 7.09 (м, 7H), 6.97 – 6.92 (м, 3H), 5.48 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.1, 163.4, 161.5, 149.4, 139.0, 138.5, 135.5, 132.8, 132.7, 131.1, 131.0, 130.0, 128.4, 128.3, 120.3, 116.4, 116.2, 60.4, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_2$ 296.1213; найдено 296.1202.

Этил (2E,4Z)-4-(4-хлорфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6еа).



Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и 4-хлорфенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 54 мг (86%), т.пл. 118–120 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.66 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 7.42 – 7.38 (м, 2H), 7.18 – 7.13 (м, 3H), 7.12 – 7.08 (м, 2H), 6.98 – 6.92 (м, 3H), 5.46 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.1, 149.1, 139.0, 138.2, 135.4, 133.9, 130.8, 130.0, 129.8, 129.5, 128.4, 128.3, 120.4, 60.4, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ 312.0917; найдено 312.0914.

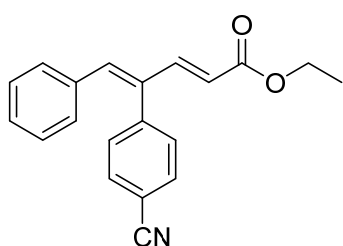
Этил (2E,4Z)-4-(4-ацетилфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6жа).



Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и 4-ацетилфенилбороновой кислоты). Время реакции – 2 ч, использовали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2 мол. %) в качестве катализатора, 1,4-диоксан в качестве растворителя, EtOAc в качестве растворителя для экстракции, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 44 мг (69%), т.пл. 153–154 °С. ^1H ЯМР

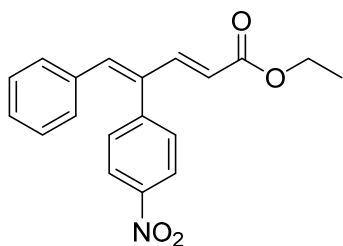
(500 МГц, CDCl₃): δ 8.05 – 7.99 (м, 2H), 7.68 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 7.31 – 7.27 (м, 2H), 7.20 – 7.10 (м, 3H), 6.98 (с, 1H), 6.96 – 6.91 (с, 2H), 5.42 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.66 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 197.7, 167.0, 148.7, 142.3, 139.0, 138.4, 136.5, 135.2, 130.0, 129.7, 129.2, 128.5, 128.3, 120.4, 60.4, 26.7, 14.3. HRMS (EI) m/z : [M]⁺ вычислено для C₂₁H₂₀O₃ 320.1412; найдено 320.1402.

Этил (2E,4Z)-4-(4-цианофенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (63а).



Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и 4-цианофенилбороновой кислоты). Время реакции – 3 ч, использовали PhMe/MeCN (3:1) в качестве растворителя, EtOAc в качестве растворителя для экстракции, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /гексан, 2/8). Выход 49 мг (81%), т.пл. 150–152°C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7.74 – 7.70 (м, 2H), 7.67 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.32 – 7.28 (м, 2H), 7.22 – 7.13 (м, 3H), 7.00 (с, 1H), 6.92 – 6.88 (м, 2H), 5.40 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.20 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 166.8, 148.1, 142.2, 139.4, 137.5, 134.9, 133.0, 130.4, 129.9, 128.8, 128.4, 120.6, 118.6, 112.0, 60.5, 14.3. HRMS (EI) m/z : [M]⁺ вычислено для C₂₀H₁₇NO₂ 303.1259; найдено 303.1251.

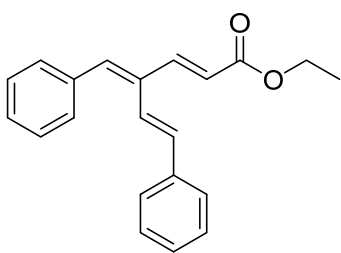
Этил (2E,4Z)-4-(4-нитрофенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (61а).



Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и 4-нитрофенилбороновой кислоты). Время реакции – 3 ч, использовали PhMe/MeCN (3:1) в качестве растворителя, EtOAc в качестве растворителя для экстракции, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 2/8). Выход 57 мг (88%), т.пл. 128–130°C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8.31 – 8.27 (м, 2H), 7.68 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.40 – 7.35 (м, 2H), 7.22 – 7.13 (м, 3H), 7.04 (с, 1H), 6.94 – 6.89 (м, 2H), 5.40 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.20 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ 166.7, 148.0, 147.6,

144.3, 139.6, 137.2, 134.8, 130.6, 129.9, 128.9, 128.5, 124.5, 120.6, 60.6, 14.3.
HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ вычислено для $C_{19}H_{17}NO_4$ 323.1158; найдено 323.1147.

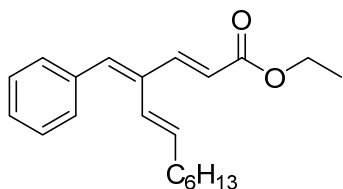
Этил (2E,4E,5E)-6-фенил-4-(фенилметилен)гекса-2,5-диеноат (бка).



Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и *транс*-2-фенилвинилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95).

Выход 40 мг (66%). 1H NMR (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.64 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 7.46-7.40 (м, 4H), 7.39 – 7.26 (м, 6H), 7.05 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H), 6.90 (с, 1H), 6.82 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H), 6.28 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.26 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 167.1, 146.5, 136.9, 136.4, 135.4, 135.1, 133.9, 130.1, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 126.6, 124.4, 120.4, 60.5, 14.3. Элементный анализ: вычислено для $C_{21}H_{20}O_2$: С, 82.86; Н, 6.62. Найдено: С, 82.72; Н, 6.60.

Этил (2E,4E,5E)-4-(фенилметилен)додека-2,5-диеноат (бла).

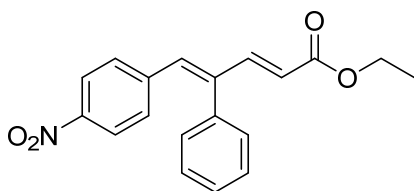


Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3а** и (*E*)-окт-1-ен-1-илбороновой кислоты).

Время реакции – 2 ч, использовали $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2 мол. %) в качестве катализатора, 1,4-диоксан в качестве растворителя, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 2/98). Выход 32 мг (51%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.51 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.45 – 7.40 (м, 2H), 7.37 – 7.23 (м, 3H), 6.72 (с, 1H), 6.27 (дд, $J = 16.2, 1.0$ Гц, 1H), 6.15 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 5.91 (дт, $J = 16.2, 6.9$ Гц, 1H), 4.24 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.22 – 2.15 (м, 2H), 1.48 – 1.41 (м, 2H), 1.36 – 1.25 (м, 9H), 0.90 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 167.3, 147.6, 137.2, 136.6, 135.7, 134.4, 130.0, 128.2, 127.9, 125.2, 119.7, 60.4, 33.3, 31.7, 29.0 (2C), 22.7, 14.4, 14.1. Элементный анализ: вычислено для $C_{21}H_{28}O_2$: С, 80.73; Н, 9.03. Найдено: С, 80.51; Н, 8.92.

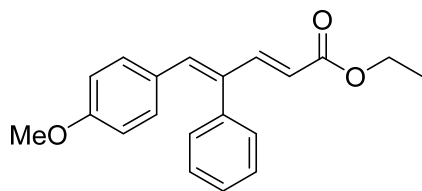
Этил (2E,4Z)-5-(4-нитрофенил)-4-фенилпента-2,4-диеноат (бма).

Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3б** и



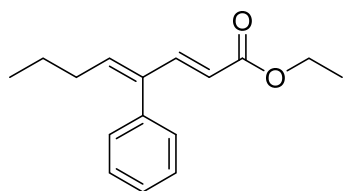
фенилбороновой кислоты), использовали EtOAc в качестве растворителя для экстракции, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 2/8). Выход 41 мг (63%), т.пл. 128–130 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.99 – 7.94 (м, 2H), 7.68 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 7.47 – 7.40 (м, 3H), 7.16 – 7.10 (м, 2H), 7.09 – 7.04 (м, 2H), 6.96 (с, 1H), 5.61 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 4.21 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 166.8, 148.2, 146.6, 143.4, 142.2, 135.8, 135.4, 130.4, 129.5, 128.9, 128.5, 123.4, 123.0, 60.6, 14.3. Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: С, 70.58; Н, 5.30. Найдено: С, 70.41; Н, 5.41.

Этил (2E,4Z)-5-(4-метоксифенил)-4-фенилпента-2,4-диеноат (бна).



Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3в** и фенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 37 мг (60%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 7.45 – 7.35 (м, 3H), 7.18–7.13 (м, 2H), 6.90 – 6.85 (м, 3H), 6.67 – 6.63 (м, 2H), 5.43 (д, $J = 15.4$ Гц, 1H), 4.18 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.73 (с, 3H), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.5, 159.6, 149.9, 138.3, 137.6, 137.3, 131.6, 129.29, 129.25, 128.5, 127.8, 119.0, 113.7, 60.2, 55.2, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 308.1412; найдено 308.1401.

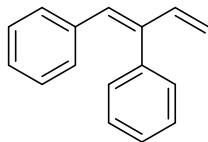
Этил (2E,4Z)-4-фенилокта-2,4-диеноат (боа).



Соединение получали согласно общей методике В (реакция **3г** и фенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 40 мг (82%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 7.51 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.40 – 7.27 (м, 3H), 7.11 – 7.06 (м, 2H), 6.13 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 5.37 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.16 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.98 (к, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.44 – 1.36 (м, 2H), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.85 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.5, 148.7, 142.8, 140.2, 136.7,

129.3, 128.4, 127.3, 118.7, 60.2, 31.7, 22.5, 14.3, 13.8. Элементный анализ: вычислено для $C_{16}H_{20}O_2$: C, 78.65; H, 8.25. Найдено: C, 78.81; H, 8.13.

(Z)-бута-1,3-диен-1,2-диилдобензол (бпа). Соединение получали согласно



общей методике В (реакция **Зж** и фенолбороновой кислоты) и

очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле

(EtOAc/гексан, 2/98). Выход 28.2 мг (68%). Время реакции – 5

часов. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.42 – 7.31 (м, 8H), 7.29 –

7.23 (м, 1H), 7.10 – 6.98 (м, 2H), 6.59 (с, 1H), 5.36 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 5.23 (д,

$J = 17.5$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 141.8, 141.4, 137.3, 134.7,

130.9, 129.6, 129.2, 128.2, 128.1, 127.4, 127.1, 119.7. HRMS (EI) m/z : $[M]^+$

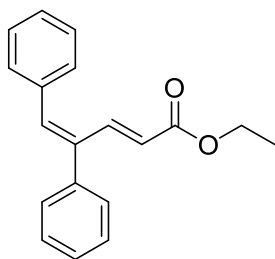
вычислено для $C_{16}H_{14}$ 206.1096; найдено 206.1089.

3.6 Общая методика синтеза баб-бпб (методика Г)

К смеси 2-бром-1,3-диена **3** (0.2 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.8 мг, 4 мкмоль, 2 мол. %), H_2O (0.022 мл, 1.2 мол. %) добавляли 0.4 ммоль бороновой кислоты и K_2CO_3 (111 мг, 0,8 ммоль) в 2 мл ДМА/ CH_3CN [8/2 (об./об.)] при комнатной температуре. Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в атмосфере аргона в течение 1 часа. После завершения реакции по данным ГЖХ реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали гексаном (3×3 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле. Отклонения от общей методики для некоторых соединений отмечены ниже.

3.6.1 Характеристические данные полученных соединений (баб-бпб)

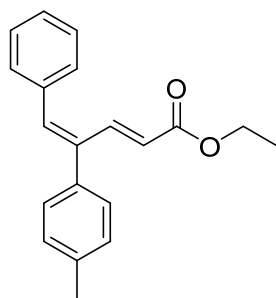
Этил (2E,4E)-4,5-дифенилпента-2,4-диеноат (баб). Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **За** и фенолбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 49 мг (88%), т.пл. $84-85^\circ C$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.00 (д,



$J = 15.8$ Гц, 1H), 7.44 – 7.31 (м, 10H), 6.89 (с, 1H), 5.90 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.3, 142.2, 140.8, 139.1, 137.5, 136.4, 129.80, 129.1, 128.48, 128.43, 128.1, 127.9, 123.4, 60.4, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 278.1307; найдено 278.1302.

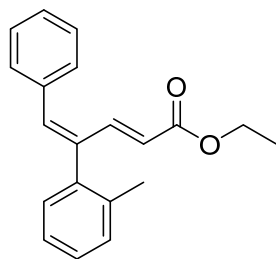
Этил (2E,4E)-4-(4-метилфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (66б).



Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и *n*-толилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 50 мг (86%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.99 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.42 – 7.30 (м, 5H), 7.27 – 7.17 (м, 4H), 6.87 (с, 1H), 5.92 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.39 (с, 3H), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ

167.3, 142.4, 138.9, 137.8, 137.7, 137.0, 136.5, 129.8, 129.1, 128.9, 128.5, 128.0, 123.4, 60.3, 21.2, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 292.1463; найдено 292.1458.

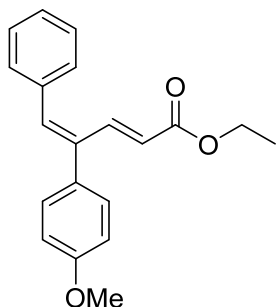
Этил (2E,4E)-4-(2-метилфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6вб).



Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и *o*-толилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 55 мг (94%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.03 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 7.44 – 7.31 (м, 5H), 7.27 – 7.19 (м, 3H), 7.17 – 7.13 (м, 1H), 6.79 (с, 1H), 5.52 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H), 4.15 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.23 (с, 3H), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.3, 141.7, 140.0, 138.9, 138.2, 136.2, 136.1, 130.2, 129.8, 129.6, 128.5, 128.1, 127.8, 125.8, 122.8, 60.3, 19.8, 14.2. Элементный анализ:

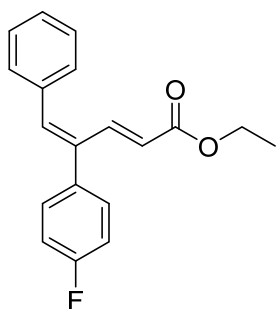
вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$: С, 82.16; Н, 6.89. Найдено: С, 82.07; Н, 6.78.

Этил (2E,4E)-4-(4-метоксифенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6гб).



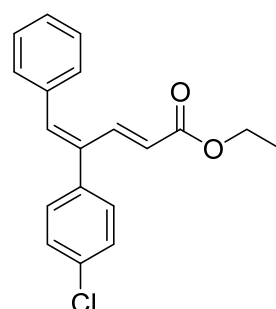
Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и 4-метоксифенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 45 мг (73%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.98 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.42 – 7.26 (м, 7H), 6.95 – 6.90 (м, 2H), 6.85 (с, 1H), 5.93 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.84 (с, 3H), 1.26 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.3, 159.4, 142.6, 138.6, 136.7, 136.6, 133.2, 130.2, 129.8, 128.5, 128.0, 123.4, 113.8, 60.4, 55.4, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 308.1412; найдено 308.1407.

Этил (2E,4E)-4-(4-фторфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6дб).



Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и 4-фторфенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 48 мг (81%), т.пл. 90–91 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 7.98 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.44 – 7.38 (м, 2H), 7.37 – 7.29 (м, 5H), 7.11–7.05 (м, 2H), 6.86 (с, 1H), 5.86 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.20 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.1, 163.5, 161.5, 142.2, 138.0, 137.6, 136.72, 136.70, 136.2, 130.8, 130.7, 129.8, 128.5, 128.2, 123.5, 115.5, 115.3, 60.5, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_2$ 296.1213; найдено 296.1207.

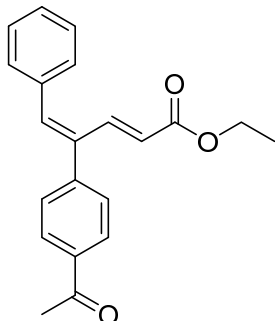
Этил (2E,4E)-4-(4-хлорфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6еб).



Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и 4-хлорфенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 49 г (78%), т.пл. 95–96 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.97 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.44 – 7.32 (м, 7H), 7.31 – 7.26 (м, 2H), 6.87 (с, 1H), 5.86 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.1,

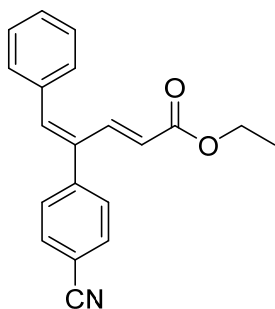
141.9, 139.2, 137.9, 137.7, 136.1, 133.8, 130.4, 129.8, 128.7, 128.5, 128.3, 123.6, 60.5, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ вычислено для $C_{19}H_{17}ClO_2$ 312.0917; найдено 312.0909.

Этил (2E,4E)-4-(4-ацетилфенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6жб).



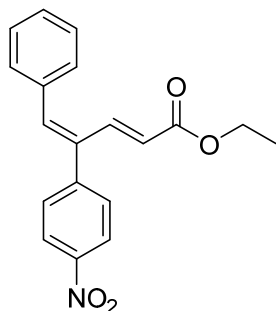
Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и 4-ацетилфенилбороновой кислоты). Время реакции – 2 ч, использовали $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2 мол. %) в качестве катализатора, 1,4-диоксан в качестве растворителя, EtOAc в качестве растворителя для экстракции, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/9). Выход 39 мг (61%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8.02 – 7.96 (м, 3H), 7.49 – 7.33 (м, 7H), 6.93 (с, 1H), 5.86 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 4.20 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.64 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 197.6, 167.0, 145.6, 141.6, 138.2, 138.0, 136.5, 136.0, 129.9, 129.3, 128.58, 128.54, 128.50, 123.7, 60.5, 26.7, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ вычислено для $C_{21}H_{20}O_3$ 320.1412; найдено 320.1407.

Этил (2E,4E)-4-(4-цианофенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6зб).



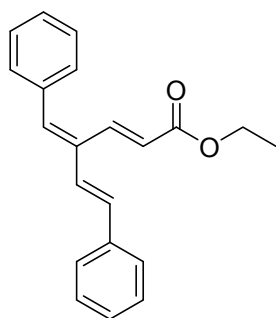
Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и 4-цианофенилбороновой кислоты). Время реакции – 2 ч, использовали EtOAc в качестве растворителя для экстракции, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /гексан, 2/8). Выход 36 мг (59%), т.пл. 152–153 °С. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.97 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 7.72 – 7.67 (м, 2H), 7.51 – 7.34 (м, 7H), 6.91 (с, 1H), 5.82 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 4.21 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц $CDCl_3$): δ 166.8, 145.5, 141.2, 138.8, 137.3, 135.7, 132.3, 129.9, 129.8, 128.8, 128.6, 123.8, 118.7, 111.7, 60.6, 14.2. HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ вычислено для $C_{20}H_{17}NO_2$ 303.1259; найдено 303.1249.

Этил (2E,4E)-4-(4-нитрофенил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (6иб).



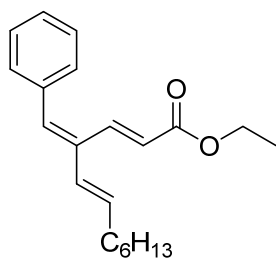
Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и 4-нитрофенилбороновой кислоты). Время реакции – 2 ч, использовали EtOAc в качестве растворителя для экстракции, продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 2/8). Выход 36 мг (56%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.29 – 8.24 (м, 2H), 7.99 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 7.57 – 7.52 (м, 2H), 7.47 – 7.35 (м, 5H), 6.96 (с, 1H), 5.84 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 4.21 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 166.8, 147.5, 147.4, 141.2, 139.0, 137.0, 135.6, 130.0, 129.9, 128.9, 128.7, 124.0, 123.8, 60.7, 14.2. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 323.1158; найдено 323.1150.

Этил (2E,4Z,5E)-6-фенил-4-(фенилметилен)гекса-2,5-диеноат (6кб).



Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и *транс*-2-фенилвинилбороновой кислоты). Условия реакции: 3 ч, 90°C, 3 мол.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 53 мг (87%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 7.79 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.49 – 7.45 (м, 2H), 7.39 – 7.27 (м, 8H), 7.05 (с, 1H), 6.96 – 6.85 (м, 2H), 6.24 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H), 4.24 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц): δ 167.0, 141.9, 137.0, 136.3, 135.0, 134.7, 131.9, 130.0, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 126.7, 122.4, 60.5, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[\text{M}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 304.1463; найдено 304.1458.

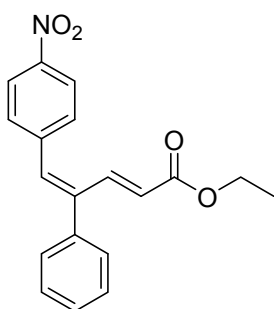
Этил (2E,4Z,5E)-4-(фенилметилен)додека-2,5-диеноат (6лб). Соединение



получали согласно общей методике Г (реакция **3а** и (*E*)-окт-1-ен-1-илбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 2/98). Выход 41 мг (66%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7.71 (д, $J = 15.9$ Гц, 1H), 7.38 – 7.33 (м, 2H), 7.31 – 7.25 (м,

3H), 6.87 (с, 1H), 6.21 – 6.11 (м, 2H), 6.01 (дт, $J = 15.5, 6.9$ Гц, 1H), 4.22 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.21 – 2.13 (м, 2H), 1.49 – 1.41 (м, 2H), 1.37 – 1.25 (м, 9H), 0.90 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.2, 142.1, 136.6, 135.4, 134.9, 133.7, 129.9, 129.0, 128.4, 127.8, 121.7, 60.4, 33.1, 31.7, 29.3, 28.9, 22.6, 14.3, 14.1. Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$: С, 80.73; Н, 9.03. Найдено: С, 80.69; Н, 8.89.

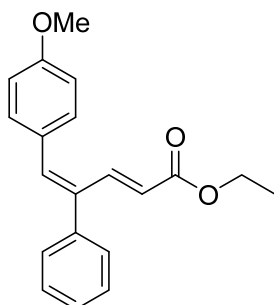
Этил (2E,4E)-5-(4-нитрофенил)-4-фенилпента-2,4-диеноат (6мб).



Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3б** и фенилбороновой кислоты), Условия реакции: 6 ч, 3 мол. % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора, 0.6 ммоль бороновой кислоты, 3.0 экв. Et_3N в качестве основания, EtOAc в качестве растворителя для экстракции. Продукт очищали методом колоночной

хроматографии на силикагеле (EtOAc /гексан, 2/8). Выход 34 мг (53%), т.пл. 116–117°C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.30 – 8.24 (м, 2H), 7.86 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.54 – 7.48 (м, 2H), 7.45 – 7.40 (м, 3H), 7.39-7.34 (м, 2H), 6.89 (с, 1H), 5.98 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.21 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 166.8, 142.8, 142.3, 140.8, 139.9, 135.3, 134.1, 130.4, 128.9, 128.6, 125.7, 123.8, 123.4, 60.7, 14.3. Элементный анализ: вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: С, 70.58; Н, 5.30. Найдено: С, 70.43; Н, 5.39.

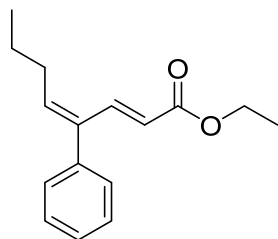
Этил (2E,4E)-5-(4-метоксифенил)-4-фенилпента-2,4-диеноат (6нб).



Соединение получали согласно общей методике Г (реакция **3в** и фенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /гексан, 1/9). Выход 54 мг (88%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8.01 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.40 – 7.28 (м, 7H), 6.96 – 6.91 (м, 2H), 6.83 (с, 1H), 5.89 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.20 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.84 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 167.5, 159.6, 142.5, 141.0, 137.5, 137.2, 131.3, 129.2, 129.1, 128.4, 127.7, 122.7,

114.0, 60.3, 55.3, 14.3. HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ вычислено для $C_{20}H_{20}O_3$ 308.1412; найдено 308.1406.

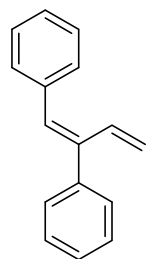
Этил (2*E*,4*E*)-4-фенилокта-2,4-диеноат (60б). Соединение получали



согласно общей методике Г (реакция **3г** и фенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 5/95). Выход 27.9 мг (57%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ

7.90 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 7.39 – 7.27 (м, 3H), 7.23 – 7.19 (м, 2H), 5.88 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 5.74 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.41 (к, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.57 – 1.49 (м, 2H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.99 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 167.6, 141.0, 140.7, 140.6, 138.4, 128.8, 128.3, 127.3, 121.1, 60.3, 30.5, 22.8, 14.3, 13.8. Элементный анализ: вычислено для $C_{16}H_{20}O_2$: С, 78.65; Н, 8.25. Найдено: С, 78.83; Н, 8.32.

(*E*)-бута-1,3-диен-1,2-диилдобензол (6пб). Соединение получали согласно



общей методике Г (реакция **3ж** и фенилбороновой кислоты) и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан, 1/99). Выход 14.1 мг (34%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7.41 – 7.30 (м, 3H), 7.19 – 7.13 (м, 2H), 7.10 – 7.03 (м, 3H), 6.92 – 6.85 (м, 2H), 6.73 (дд, $J = 17.2, 10.5$ Гц, 1H), 6.60 (с, 1H),

5.15 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 4.84 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): δ 141.7, 137.9, 136.7, 134.7, 131.5, 129.6, 129.4, 128.8, 127.9, 127.3, 126.9, 116.4. HRMS (EI) m/z : $[M]^+$ вычислено для $C_{16}H_{14}$ 206.1096; найдено 206.1089.

Выводы по главе 3

Структура и чистота всех 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).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ХМС – хромато-масс-спектрометрия

ГЖХ – газожидкостная хроматография

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

ДМА – *N,N*-диметилацетамид

DBU – диазабициклоундецен

ДМСО – диметилсульфоксид

DIPEA – диизопропилэтиламин

ДМФА – *N,N*-диметилформаид

1,2-DCE – 1,2-дихлорэтан

ТГФ – тетрагидрофуран

NOESY – Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kawamoto M., Moriyama M., Ashida Y., Matsuo N., Tanabe Y. Total syntheses of all six chiral natural pyrethrins: accurate determination of the physical properties, their insecticidal activities, and evaluation of synthetic methods // *J. Org. Chem.* – 2020. – V.85, №5. – С. 2984-2999. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02767.
2. Nesman J.I., Tungen J.E., Vi A., Hansen T.V. Stereoselective synthesis of the specialized pro-resolving and anti-inflammatory mediator resolvin E1 // *Tetrahedron.* – 2020. – V.76, №3. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130821.
3. Davies S.G., Fletcher A.M., Roberts P.M., Thomson, J.E. Asymmetric syntheses of fagomine and its stereoisomers // *Tetrahedron.* – 2019. – V.50, №50. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130727.
4. Alonso I.G., Yamane L.T., de Freitas-Blanco V.S., Novaes L.F.T., Franz-Montan M., de Paula E., Pastre J.C. A new approach for the total synthesis of spilanthol and analogue with improved anesthetic activity // *Tetrahedron.* – 2018. – V.74, №38. – С. 5192-5199. DOI: 10.1016/j.tet.2018.06.034.
5. Soto M., Soengas R. G., Silva A. M. S., Gotor-Fernández V., Rodríguez-Solla H. Synthesis of carbohydrate-derived (Z)-vinyl halides and silanes: Samarium-promoted stereoselective 1,2-elimination on sugar-derived α -halomethylcarbinol acetates // *Tetrahedron.* – 2018. – V.74, №38. – С.5475-5480. DOI: 10.1016/j.tet.2018.05.002.
6. Yao H., Zhou N., Zhang Z., Guan W., Wang H., Cheng H. Recent Developments in Syntheses of Alotaketals and Phorbaketals // *Tetrahedron Letters*, 151480. – 2020. – V.61, №8. DOI: 10.1016/j.tetlet. 2019.151480.
7. Sønderskov J., Tungen J.E., Palmas F., Dalli J., Serhan C.N., Stenstrøm Y., Vidar Hansen T. Stereoselective synthesis of MaR2n-3 DPA // *Tetrahedron Letters*, 151510. – 2020. – V.61, №7. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151510.

8. Heravi M. M., Mohammadkhani L. Recent applications of Stille reaction in total synthesis of natural products: An update // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2018. – V.869.– C.106–200.
9. Jin L., Zhang R., Zhang Z., Bian C., Yu X. Total synthesis based modification of benzoquinone ansamycin antibiotics: C8 diversification of C5-C15 fragments // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – V.60, №7. C. 547-551. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.01.024.
10. Vik A., Hansen T.V., Kuda O. Synthesis of both enantiomers of the docosahexaenoic acid ester of 13-hydroxyoctadecadienoic acid (13-DHAHLA) // *Tetrahedron Letters*, 151331. – 2019. – V.60, №52. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151331.
11. Gilbert N., Ricard S., Bergeron J., Lambolez P., Daoust B. Synthesis of Exo- and Endocyclic Enamides through Copper-Catalyzed Regioselective Intramolecular N-Halovinylolation // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. DOI: 10.1002/ejoc.202000137
12. Yoshimura M., Dieckmann M., Dakas P.-Y., Fonné-Pfister R., Screpanti C., Hermann K., Rendine S., Quinodoz P., Horoz B., Catak S., Mesmaeker A. Total Synthesis and Biological Evaluation of Zealactone 1a/b // *Helv. Chim. Acta.* – 2020. DOI: 10.1002/hlca.202000017
13. Liang X.-T., Chen J.-H., Yang Z. Asymmetric Total Synthesis of (-)-Spirochensilide A // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – V.148, №18. Pp. 8116–8121. DOI: 10.1021/jacs.0c02522
14. Yang Z. The Journey of Schinortriterpenoid Total Syntheses // *Accounts of Chemical Research*. – 2019. – V.52, №2. Pp. 480–491. DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00569
15. Lu S.-C., Chang Z.-X., Xiao Y.-L., Li H.-S. Regio- and Stereoselective Synthesis of 2-Hydroxymethyl-1,3-enynes by Rhodium-Catalyzed Decarboxylative C–C Coupling // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V.361, №20. Pp. 4831–4836. DOI: 10.1002/adsc.201901013

16. Condakes M.L., Novaes L.F.T., Maimone T.J. Contemporary Synthetic Strategies toward seco-Prezizaane Sesquiterpenes from *Illicium* Species // *J. Org. Chem.* – 2018. – V.83.– Pp.14843-14852. DOI: 10.1021/acs.joc.8b02802
17. Chen J., Gao S., Chen M. Stereoselective Syntheses of γ,δ -Bifunctionalized Homoallylic Alcohols and Ethers via Chemoselective Allyl Addition to Aldehydes // *Organic Letters*. – 2019. DOI:10.1021/acs.orglett.9b03819
18. Kimbrough J. R., Jana S., Kim K., Allweil A., Oates J. A., Milne G. L., Sulikowski G. A. Synthesis of tetranor-PGE1: a urinary metabolite of prostaglandins E1 and E2 // *Tetrahedron Letters*, 151922. – 2020. DOI:10.1016/j.tetlet.2020.151922
19. Murphey L.J., Williams M.K., Sanchez S.C., Byrne L.M., Csiki I., Oates J.A., Morrow J.D. Quantification of the major urinary metabolite of PGE2 by a liquid chromatographic/mass spectrometric assay: determination of cyclooxygenase-specific PGE2 synthesis in healthy humans and those with lung cancer // *Analytical Biochemistry*. – 2004. – V.334, №2. – Pp.266–275. DOI:10.1016/j.ab.2004.08.019
20. Altobelli E., Angeletti P.M., Latella G. Role of Urinary Biomarkers in the Diagnosis of Adenoma and Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Cancer*. – 2016. – V.7, №14. – Pp.1984-2004. DOI:10.7150/jca.16244.
21. Bhavani S., Ashfaq M. A., Rambabu D., Basaveswara Rao M. V., Pal M. Ultrasound assisted Mizoroki–Heck reaction catalyzed by Pd/C: Synthesis of 3-vinyl indoles as potential cytotoxic agents // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2016. DOI:10.1016/j.arabjc.2016.02.002
22. Choi J., & Kim G. Haloamination of an aminoallenylether and subsequent palladium-catalyzed cross coupling reactions to afford dihydrobenzoxazole derivatives containing conjugated substituents // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – V.58, №47.– Pp. 4436–4439. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.10.006

23. (23)Total Synthesis of Bioactive Natural Products / Ed. By Brahmachari G. – Elsevier, 2019. – 350 p. DOI:10.1016/b978-0-08-102822-3.00024-9
24. Pal S., Manjunath B., Ghorai S., Sasmal S. Benzoxazole Alkaloids: Occurrence, Chemistry, and Biology // *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. – 2018. – Pp.71–137. DOI:10.1016/bs.alkal.2017.12.002
25. Hugelshofer C. L., Palani V., Sarpong R. The Calyciphylline B-type Alkaloids: Total Syntheses of (–)-Daphlongamine H and (–)-Isodaphlongamine H // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V.141. – Pp. 8431–8435. DOI:10.1021/jacs.9b03576
26. Betkekar V.V., Kaliappan K.P. Strategic innovations for the synthesis of vinigrol // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V.59, №26. – Pp.2485–2501. DOI:10.1016/j.tetlet.2018.05.049
27. Wutong Denga, Qingyin Pua, Yimou Gongga, Li Zhoua, Jian Suna, Chao Wang. Total synthesis of 1 α ,25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy)vitamin D₃(ED-71) // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – V.76, №15. – 131081. DOI:10.1016/j.tet.2020.131081
28. Maity P., Adhikary D., Jana A.K. (2019). An overview on synthetic entries to tetrahydro- β -carboline // *Tetrahedron*. – 2019. – V.75. – Pp.965-1028. DOI:10.1016/j.tet.2019.01.004
29. Delbecq F., Len C. Application of Heck Alkenylation Reaction in Modified Nucleoside Synthesis // *Palladium-Catalyzed Modification of Nucleosides, Nucleotides and Oligonucleotides*. – 2018. – Pp. 147–166. DOI:10.1016/b978-0-12-811292-2.00005-2
30. Madden K.S., Knowles J.P., Whiting A. A low temperature, vinylboronate ester-mediated, iterative cross-coupling approach to xanthomonadin polyenyl pigment analogues // *Tetrahedron*. – 2019. V.75. – 130657. DOI:10.1016/j.tet.2019.130657
31. Michael D. Wood, Daniel W. Klosowski, Stephen F. Martin. Tandem vinylogous Mannich and hetero Diels-Alder reactions: Concise total synthesis of (\pm)-Alstoscholarisine E // *Tetrahedron*. – 2021. T.89. – 130657

32. Cox P.A., Leach A.G., Campbell A.D., Lloyd-Jones G.C. Protodeboronation of heteroaromatic, vinyl, and cyclopropyl boronic acids: pHerate profiles, autocatalysis, and disproportionation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. C. 138
33. De Koning C.B., Michael J.P., Pathak R., Van Otterlo W.A.L. The synthesis of indolo- and pyrrolo[2,1-a]isoquinolines // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – T. 45. –C.1117-1119.
34. Anupama Das, Narayanaswamy Jayaraman. Aglycon reactivity as a guiding principle in latent-active approach to chemical glycosylations // *Carbohydrate Research.* – 2021. – T. 508. – 108404.
35. Shaofu Du and Justin R. Ragains. MPTGs: Thioglycoside Donors for Acid-Catalyzed O-Glycosylation and Latent-Active Synthetic Strategies // *Organic Letters.* – 2021. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03958.
36. Shang Gao, Meng Duan, Qianzhen Shao, K. N. Houk, Ming Chen. Development of α,α -Disubstituted Crotylboronate Reagents and Stereoselective Crotylation via Brønsted or Lewis Acid Catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – T.142. – C. 18355–18368
37. Jackson J. Hernandez, Alison J. Frontier. Synthesis of Spirocyclic Isoindolones Using an Alkynyl aza-Prins/Oxidative halo-Nazarov Cyclization Sequence // *Org. Lett.* – 2021. – T. 23. – C.1782–1786
38. Hans Choi, Harry J. Shirley, Harry R. M. Aitken, Tim Schulte, Tilo Söhnel, Paul A. Hume, Margaret A. Brimble, Daniel P. Furkert. Intermolecular Diels–Alder Cycloaddition/Cross-Coupling Sequences of 2-Bromo-1,3-butadienes // *Org. Lett.* – 2020. – T.22. – C.1022–1027
39. Joseph A. Jaye, Ellen M. Sletten. Vinyl Iodide Containing Polymers Directly Prepared via an Iodo-yne Polymerization // *ACS Macro Lett.* – 2020. – T.9. – C.410–415
40. Ponnampalapuram Devendar, Ren-Yu Qu, Wei-Ming Kang, Bo He, Guang-Fu Yang. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals // *J. Agric. Food Chem.* – 2018. – T. 66. – C. 8914–8934

41. Jan Freudenberg, Daniel Jänsch, Felix Hinkel, Uwe H. F. Bunz. Immobilization Strategies for Organic Semiconducting Conjugated Polymers // *Chem. Rev.* – 2018. – T. 118. – C. 5598–5689
42. Georgios Alachouzos, Alison J. Frontier. Cationic Cascade for Building Complex Polycyclic Molecules from Simple Precursors: Diastereoselective Installation of Three Contiguous Stereogenic Centers in a One-Pot Process // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – T. 141. – C. 118–122.
43. David S. Huang, Henry L. Wong, Gunda I. Georg. Synthesis and evaluation of C2 functionalized analogs of the α -tubulinbinding natural product pironetin // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2018. T.28. – C.2789-2793
44. Majid M. Heravi, Leyla Mohammadkhani. Recent applications of Stille reaction in total synthesis of natural products: An update // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – T. 869. C. 106-200.
45. Suzuki H., Gyoutoku H., Yokoo H., Shinba M., Sato Y., Yamada H., Murakami Y. Unexpected Formation of Quinolone Derivatives in Reissert Indole Synthesis // *Synlett.* – 2000. – T. 8. C. 1196-1198
46. Liu X., Biswas S., Berg M.G., Antapli C.M., Xie F., Wang Q., Tang M.-C., Tang G.-L., Zhang L., Dreyfuss G. Genomics-Guided Discovery of Thailanstatins A, B, and C As Pre-mRNA Splicing Inhibitors and Antiproliferative Agents from *Burkholderia thailandensis* MSMB43 // *J. Nat. Prod.* – 2013. – T. 76. C. 685-693.
47. Johnson C.R., Kadow J.F. Diels-Alder reactions of beta-stannyl enones. Synthesis of DELTA-3-carene, isosesquicarene, and other bicyclo[4.1.0]hept-3-enes // *J. Org. Chem.* – 1987. – T. 52. C. 1493-1500.
48. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More / Ed. by de Meijere A., Bräse S., Oestreich M. N.-Y.: Wiley-VCH, 2014. – 1576 p.
49. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. Pd-Cu-катализируемый синтез алк-5-ен-7-ин-2-онов // *ЖОХ.* – 2018. – Т.88, №10. – С.1711-1713.

50. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Альтернативный синтез альверина // ЖОрХ. – 2017. – Т.53, №6. – С. 818-820.
51. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Акимова Д.А., Зорин В.В. Ферментализуемый синтез метил-(2E,4Z)-дека-2,4-диеноата - компонента половых феромонов гравера обыкновенного и фасолевого зерновки. // ЖОХ. – 2017. – Т.87, №7. – С.1211-1213.
52. Zeng X., Hu Q., Qian M., Negishi E. Clean inversion of configuration in the Pd-catalyzed cross-coupling of 2-bromo-1,3-dienes // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V.125, №45. – Pp.13636-13637.
53. 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. – V. 61, № 10. – 151565.
54. Zeng X., Qian M., Hu Q., Negishi E. Highly stereoselective synthesis of (1E)-2-methyl-1,3-dienes by palladium-catalyzed trans-selective cross-coupling of 1,1-dibromo-1-alkenes with alkenylzinc reagents // Angew. Chem., Int. Ed. – 2004. – V.43, №17. – Pp.2259-2263.
55. Wang Shen, Le Wang. The Stille Reaction of 1,1-Dibromo-1-alkenes: Preparation of Trisubstituted Alkenes and Internal Alkynes // J. Org. Chem. – 1999. – Т. 64. – С. 8873-8879.
56. Zhu Y., Sun P., Yang H., Lu L., Yan H., Creus M., Mao J. Effective Palladium-Catalyzed Synthesis of Triarylethene-Based Molecules in Aqueous Solution // Eur. J. Org. Chem. – 2012. Т. 25. С. 4831–4837. doi:10.1002/ejoc.201200577.
57. Игнатишина М.Г., Сулейманова А.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd/Cu-катализируемый синтез (2E)-бензилидендец-3-иналя // Башкирский химический журнал. – 2019. – Т.26, № 2. – С. 9-11.
58. Игнатишина М.Г., Сулейманова А.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (2E)-2-бензилидендец-3-иналя // XIII Всероссийская научная интернет-

конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии», Уфа. – 2019.

59. Игнатишина М.Г., Хлебникова П.С., Закариева Г.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез этил (2E)-5-(4-нитрофенил)пент-2-ен-4-иноата // Башкирский химический журнал. – 2021. – Т. 28, №1. – С. 5-7.
60. Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.S., Ignatishina M.G., Yunusova E.Y., Zorin V.V. Synthesis of Ethyl (2E)-5-Phenylpent-2-en-4-ynoate // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Т. 55, №6. – С. 976-979.
61. Игнатишина М.Г., Юнусова Э.Ю., Климина Е.В., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2E,4Z)-4-(фенилметилен)додец-2-ен-5-иноата // Башкирский химический журнал. – 2020. – Т. 27, №1. – С. 12-15.
62. Игнатишина М.Г., Хлебникова П.С., Закариева Г.Р., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2E,4Z)-6-фенил-4-(фенилметилен)гекс-2-ен-5-иноата // Башкирский химический журнал. – 2021. – Т. 28, №1. – С. 5-7.
63. Deussen H.-J., Jeppesen L., Scharer N., Junager F., Bentzen B., Weber B., Weil V., Mozer S.J., Sauerberg P. Process Development and Scale-Up of the PPAR Agonist NNC 61-4655 // Org. Process Res. Dev. – 2004. – Т. 8. – С. 363. doi: 10.1021/op034048j.
64. Zanka A., Uematsu R., Morinaga Y., Yasuda H., Yamazaki H. Process Development of a Novel Non-Xanthine Adenosine A1 Receptor Antagonist // Org. Process Res. Dev. – 1999. – Т. 3. – С. 389. doi: 10.1021/op990044w.
65. Blanchette M.A., Choy W., Davis J.T., Essinfeld A.P., Masamune S., Roush W.R., Sakai T. Horner-Wadsworth-Emmons reaction: Use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds // Tetrahedron Lett. – 1984. – Т. 25. – С. 2183-2186. doi: 10.1016/S0040-4039(01)80205-7.

66. Rathke M.W., Nowak M. The Horner-Wadsworth-Emmons modification of the Wittig reaction using triethylamine and lithium or magnesium salts // *J. Org. Chem.* – 1985. Т. 50. – С. 2624-2626. doi: 10.1021/jo00215a00.
67. Игнатишина М.Г., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереодивергентный синтез 2-алкинил бута-1,3-диенов // Международная научная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии», Екатеринбург. – 2020.
68. Khan S.I., Grinstaff M.W. The Alkylation of Iodouridine by a Heterogeneous Palladium Catalyst // *J. Org. Chem.* – 1999. – Т. 64. – С. 1077-1078.
69. Liu Q., Yang X., Ji J., Zhang S-L., He Y. Novel nannocystin A analogues as anticancer therapeutics: Synthesis, biological evaluations and structure–activity relationship studies // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2019. – Т.170. – С. 99-111.
70. Kubodera Noboru, Fujiyama Ayako, Kaneko Mai, Takahashi Keisuke, Ishihara Jun, Hatakeyama Susumi. Synthesis of 1,3-Diepi-ED-71, a Biologically Important Diastereomer of 1 α ,25-Dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71) // *Heterocycles.* – 2007. – Т. 71, №10. – С. 2263-2271.
71. Amatore C., Bensalem S., Ghalem S., Jutand A. Mechanism of the carbopalladation of alkynes by aryl-palladium complexes // *J. Organomet. Chem.* – 2004. Т. 689. – С. 4642-4646.
72. Yunfeng Tian, Xiaolong Xu, Yahui Ding, Xin Hao, Yanju Bai, Yang Tang, Xuemei Zhang, Qiuying Li, Zhantao Yang, Weicheng Zhang, Yue Chen. Synthesis and biological evaluation of nannocystin analogues toward understanding the binding role of the (2R,3S)-Epoxide in nannocystin A. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2018. – Т. 150. – С. 626-632.
73. Zeng X., Qian M., Hu Q., Negishi E. Highly stereoselective synthesis of (1E)-2-methyl-1,3-dienes by palladium-catalyzed trans-selective cross-coupling of 1, 1-dibromo-1-alkenes with alkenylzinc reagents // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – Т. 43. – С. 2259-2263.

74. Madden K.S., Mosa F.A., Whiting A. Non-isoprenoid polyene natural products – structures and synthetic strategies. // *Chem. Org. Biomol.* – 2014. – T. 12. – C. 7877-7899.
75. Thirsk C., Whiting A. Polyene natural products. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 2002. – C. 999-1023.
76. X.-W. Yang, C.-P. Yang, L.-P. Jiang, X.-J. Qin, Y.-P. Liu, Q.-S. Shen, Y.-B. Chen, X.-D. Luo. Indole alkaloids with new skeleton activating neural stem cells. // *Org. Lett.* – 2014. – T. 16. – C. 5808-5811.
77. Waters H., Kettle J., Chang S.-W., Su C.-J., Wu W.-R., Jeng U.-S., Tsai Y.-C., Horie M. Organic Photovoltaics Based on a Crosslinkable PCPDTBT Analogue; Synthesis, Morphological Studies, Solar Cell Performance and Enhanced Lifetime. // *J. Mater. Chem. A.* – 2013. – T.1. – C. 7370–7378.
78. Benyunes S. A., Brandt L., Fries A., Green M., Mahon M. F., Papworth T. M. T. Reactions of co-ordinated ligands. Part 57. Synthesis, structure and interrelationship of 2- σ -butadienyl and cationic (1,2,3- η)-trans-butadienyl-platinum and -palladium complexes; crystal structures of cis-[PtCl{ σ -C(CH₂)C(Et)[double bond, length half m-dash]CH₂}(dppf)] and [Pt{(1,2,3- η)-trans-CH₂C(Et)C[double bond, length half m-dash]CH₂}(PPh₃)₂][PF₆][dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1993. – T. 24. – C. 3785-3793.
79. Ogasawara M., Ikeda H., Hayashi T. π -Allylpalladium-mediated catalytic synthesis of functionalized allenes // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000. – T. 39. – C. 1042-1044.
80. Ogasawara M., Ikeda H., Nagano T., Hayashi T. Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes: A Synergistic Effect of Dibenzalacetone on High Enantioselectivity // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. – T. 123. – C. 2089-2090.
81. Ogasawara M., Okada A., Watanabe S., Fan L., Uetake K., Nakajima K., Takahashi T. Synthesis, Structure, and Reactivity of (1,2,3- η^3 -Butadien-3-

- yl)palladium Complexes // *Organometallics*. – 2007. – T. 26. – C. 5025-5029.
82. de Vaal P., Dedieu A. The insertion of acetylene into the palladium carbon bond of square planar Pd(II) complexes: a theoretical investigation // *J. Organomet. Chem.* – 1994. – T. 478. – C. 121-129.
83. Frohnapfel D. S., Templeton J. L. Transition metal η^2 -vinyl complexes // *Coord. Chem. Rev.* – 2000. – T. 206-207. – C. 199-235.
84. Chung L. W., Wu Y.-D., Trost B. M., Ball Z. T. A theoretical study on the mechanism, regiochemistry, and stereochemistry of hydrosilylation catalyzed by cationic ruthenium complexes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – T. 125. – C. 11578-11582.
85. Pawliczek M., Schneider T. F., Maaß C., Stalke D., Werz D. B. Formal anti-Carbopalladation Reactions of Non-Activated Alkynes: Requirements, Mechanistic Insights, and Applications // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – T. 54. – C. 4119–4123.
86. Pawliczek M., Milde B., Jones P. G., Werz D. B. Intramolecular Formal anti-Carbopalladation/Heck Reaction: Facile Domino Access to Carbo- and Heterooligocyclic Dienes // *Chem. Eur. J.* – 2015. – T. 21. – C. 12303–12307.
87. Pawliczek M., Jones P. G., Werz D. B. Access to Indene Derivatives by a Sequence of Intermolecular anti-Carbopalladation, Heck Reaction, and Electrophilic Attack // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – C. 6278 –6288.
88. Krijnen E. S., Zuilhof H., Lodder G. J. Electronic and Conformational Effects in the Photochemistry of α -Alkenyl-Substituted Vinyl Halides // *Org. Chem.* – 1994. – T. 59. – C. 8139-8150.
89. Yasukawa N., Yokoyama H, Masuda M., Monguchi Y., Sajiki H., Sawama Y. Highly-functionalized arene synthesis based on palladium on carbon-catalyzed aqueous dehydrogenation of cyclohexadienes and cyclohexenes // *Green Chem.* – 2018. – T. 20. – C. 1213-1217
90. Chinkov N., Majumdar S., Marek I. Stereoselective Preparation of Dienyl Zirconocene Complexes via a Tandem Allylic C–H Bond Activation-

- Elimination Sequence // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Т. 125. – С. 13258-13264.
91. Патент. Шахмаев Р.Н., Игнатишина М.Г., Зорин В.В. Способ получения этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата. – RU 2756762 C1.
92. Игнатишина М.Г., Климова В.О., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез этил (2E,4Z)-4-бензилиден-6-(триметилсилил)-гекс-2-ен-5-иноата // *Башкирский химический журнал* – 2022. – Т. 29, №1. – С. 37-39.
93. 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. DOI: 10.1016/j.tet.2022.133011.
94. Blackmore T., Bruce M. I., Stone F. G. A. Cyclopentadienylruthenium phosphine complexes. Part II. Reactions between hydridobis(triphenylphosphine)(π -cyclopentadienyl)ruthenium and acetylenes // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1974. – Т. 1. – С. 106-112.
95. Hart D. W., Schwartz J. Mechanistic aspects of (C-C) isomerization in vinylic rhodium(III) complexes // *J. Organomet. Chem.* – 1975. – Т. 87. – С. C11-C14.
96. Li Pengfei, Li Jun, Arikan Fatih, Ahlbrecht Wiebke, Dieckmann Michael, Menche Dirk. Total Synthesis of Etnangien. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Т. 131, № 33. – С. 11678–11679.
97. Zargarian D., Alper H. Palladium chloride catalyzed dicarbonylation of terminal alkynes // *Organometallics.* – 1991. – Т. 10. – С. 2914-2921.
98. Huggins J. M., Bergman R. G. Mechanism, Regiochemistry, and Stereochemistry of the Insertion Reaction of Alkynes with Methyl(2,4-Pentanedionato) (Triphenyl-Phosphine)Nickel. A cis insertion that Leads to trans Kinetic Products // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – Т. 103. – С. 3002-3011.

99. Dyker G., Kellner A. A palladium catalyzed domino coupling process to substituted phenanthrenes // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – T. 35. – C. 7633-7636.
100. Cacchi S., Fabrizi G., Marinelli F., Moro L., Pace P. Palladium-catalysed hydroarylation and hydrovinylation of 3,3-dialkoxy-1-aryl-1-propynes. An approach to 3-aryl- and 3-vinylquinolines // *Tetrahedron.* – 1996. – T. 52. – C. 10225-10240.
101. Rahman S. M. A., Sonoda M., Itahashi K., Tobe Y. Efficient synthesis of biindenylidene derivatives via a domino-Heck-type double cyclization of diaryldienynes // *Org. Lett.* 2003. – T. 5. – C. 3411-3414.
102. Fruchey E. R., Monks B. M., Patterson A. M., Cook S. P. Palladium-Catalyzed Alkyne Insertion/Reduction Route to Trisubstituted Olefins // *Org. Lett.* 2013. – T. 15. – C. 4362-4365.
103. Dong G. R., Park S., Lee D., Shin K. J., Seo J. H. Synthesis of 3-(Diarylmethylene)oxindoles via a Palladium-Catalyzed One-Pot Reaction: Sonogashira–Heck–Suzuki–Miyaura Combined Reaction // *Synlett.* – 2013. – T. 24. – C. 1993-1997.
104. Yap C., Lenagh-Snow G. M. J., Karad S. N., Lewis W., Diorazio L. J., Lam H. W. Enantioselective Nickel-Catalyzed Intramolecular Allylic Alkenylations Enabled by Reversible Alkenylnickel E/Z Isomerization // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2017. – T. 56. – C. 8216-8220.
105. Brady K. A., Nile T. A. Hydrosilylation of 1-pentyne by triethylsilane catalyzed by phosphine-rhodium complexes // *J. Organomet. Chem.* – 1981. – T. 206. – C. 299-304.
106. Tanke R. S., Crabtree R. H. Unusual activity and selectivity in alkyne hydrosilylation with an iridium catalyst stabilized by an oxygen-donor ligand // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – T. 112. – C. 7984-7989.
107. Zargarian D., Alper H. Palladium-catalyzed hydrocarboxylation of alkynes with formic acid // *Organometallics.* – 1993. – T. 12. – C. 712-724.

108. Murakami M., Yoshida T., Kawanami S., Ito Y. Synthesis, Structure, and Reaction of the First Thermally Stable cis-(Silyl)(stannyl)palladium(II) Complex // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – T. 117. – C. 6408-6409.
109. Lu G.-P., Voigtritter K. R., Cai C., Lipshutz B. H. Ligand effects on the stereochemical outcome of Suzuki-Miyaura couplings // *J. Org. Chem.* – 2012. – T. 77. – C. 3700-3703.
110. Lu G.-P., Voigtritter K. R., Cai C., Lipshutz B. H. Ligand effects on the stereochemistry of Stille couplings, as manifested in reactions of Z-alkenyl halides. // *Chem. Commun.* – 2012. – T. 48. – C. 8661-8663.
111. Krasovskiy A., Lipshutz B. H. Ligand effects on Negishi couplings of alkenyl halides // *Org. Lett.* – 2011. – T. 13. – C. 3818-3821.
112. Chehal N. K., Budzelaar P. H. M., Hultin P. G. E–Z isomerization in Suzuki cross-couplings of haloenones: ligand effects and evidence for a separate catalytic cycle. // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – T. 16. – C. 1134-1143.
113. Zeng X., Hu Q., Qian M., Negishi E.-i. Clean inversion of configuration in the Pd-catalyzed cross-coupling of 2-bromo-1,3-dienes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – T. 125. – C. 13636-13637.
114. Wohlfarth C. Static dielectric constants of pure liquids and binary liquid mixtures. Landolt-Börnstein: numerical data and functional relationships in science and technology – new series, Vol. 6, Springer-Verlag, Berlin, 1991.
115. Wohlfarth C. Static dielectric constants of pure liquids and binary liquid mixtures (Supplement to Volume IV/6). Landolt-Börnstein: numerical data and functional relationships in science and technology – new series, Vol. 17, Springer-Verlag, Berlin, 2008.
116. Wohlfarth C. Static dielectric constants of pure liquids and binary liquid mixtures (Supplement to Volume IV/17). Landolt-Börnstein: numerical data and functional relationships in science and technology – new series, Vol. 27, Springer-Verlag, Berlin, 2015.
117. The Mizoroki–Heck reaction; Oestreich, M., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2009.

118. Vallin K. S. A., Larhed M., Hallberg A. Aqueous DMF–potassium carbonate as a substitute for thallium and silver additives in the palladium-catalyzed conversion of aryl bromides to acetyl arenes // *J. Org. Chem.* – 2001. – T. 66. – C. 4340-4343.
119. Amatore C., Carre E., Jutand A. Evidence for an equilibrium between neutral and cationic arylpalladium(II) complexes in DMF. Mechanism of the reduction of cationic arylpalladium(II) complexes // *Acta Chem. Scand.* – 1998. – T. 52. C. 100-106.
120. Negishi E.-i. *Handbook of Organopalladium chemistry for organic synthesis.* Wiley Interscience: New York, 2002.