



На правах рукописи

ИШБАЕВА АЛИЯ УРАЛОВНА

**Cu- И Pd-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ СОЧЕТАНИЕ В СИНТЕЗЕ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

6 ДЕК 2012

Уфа-2012

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

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

Официальные оппоненты: Ишмуратов Гумер Юсупович
доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией биорегуляторов
насекомых Института органической химии
Уфимского научного центра РАН;

Дьяконов Владимир Анатольевич
доктор химических наук, доцент,
старший научный сотрудник лаборатории
каталитического синтеза
Института нефтехимии и катализа РАН.

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный
университет».

Защита состоится «20» декабря 2012 года в «14» ч на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

Автореферат диссертации разослан «19» ноября 2012 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Сыркин А.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время для получения фармакологических препаратов, феромонов, пестицидов, регуляторов роста растений и других практически значимых соединений широко используются реакции сочетания, катализируемые переходными металлами. Соли и комплексы палладия применяются при взаимодействии арил- и винилгалогенидов с олефинами (реакция Мизороки-Хека), соединения одновалентной меди используются при сочетании алкилгалогенидов и тозилатов с реактивами Гриньяра.

Многие природные и синтетические биологически активные вещества имеют сопряженную диеновую структуру. Эффективным методом создания таких соединений являются реакции сочетания винилгалогенидов с различными олефинами. Стереоселективное Pd-катализируемое сочетание изомерно чистых винилгалогенидов с алкенами, протекающее с образованием sp^2 - sp^2 углерод-углеродной связи, представляется перспективным для разработки методов получения практически ценных природных (2E,4E)-диеновых соединений и их синтетических аналогов.

Cu-катализируемое кросс-сочетание алкилгалогенидов и тозилатов с реактивами Гриньяра также широко используется в синтезе биологически активных веществ, в частности, феромонов насекомых.

В связи с этим исследование реакций Cu- и Pd-катализируемого сочетания с целью создания эффективных методов синтеза различных низкомолекулярных биорегуляторов представляется актуальной задачей и перспективным направлением научных исследований.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с заданием Министерства образования и науки по тематическому плану НИР ФГБОУ ВПО УГНТУ «Разработка методов регио- и стереоселективного синтеза низкомолекулярных биорегуляторов на основе фундаментальных исследований свойств органических соединений и каталитических систем» (2010–2014 гг.) (госрегистрация НИР №01201057205) и в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (мероприятие 1.3.2 – целевой аспирант) (госконтракт №14.740.11.0714). Исследования поддержаны грантом Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере по теме «Разработка перспективных методов синтеза полового феромона лугового мотылька – особо опасного вредителя сельскохозяйственных культур на территории России» (государственный контракт № 8/13969 от 11.04.2011 г.) программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («У.М.Н.И.К.»).

Целью работы является исследование Cu- и Pd-катализируемых реакций сочетания для создания эффективных методов синтеза низкомолекулярных биорегуляторов и их предшественников.

Исходя из поставленной цели, в работе решались следующие задачи:

– разработка схемы и осуществление синтеза (11*E*)-тетрадец-1-илацетата – полового феромона лугового мотылька (*Loxostege sticticalis*);

– исследование возможности использования Pd-катализируемого сочетания винилгалогенидов с активированными олефинами в синтезе различных биологически активных соединений;

– разработка эффективных методов получения (1*E*)-1-иодалк-1-енов и акриламидов – ключевых синтонов практически значимых (2*E*,4*E*)-диенамидов;

– разработка стереоселективных методов синтеза (2*E*,4*E*)-диенамидов – природных алкалоидов и их синтетических аналогов;

– исследование возможности применения микроволнового излучения для интенсификации Pd-катализируемого сочетания арил- и винилгалогенидов с различными олефинами;

– проведение первичных биологических испытаний 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]-пирролидина (сарментина) и (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамида (пеллиторина).

Научная новизна. Впервые установлено, что наиболее эффективной каталитической системой на ключевой стадии кросс-сочетания в синтезе (11*E*)-тетрадец-1-илацетата (полового феромона лугового мотылька) с участием (4*E*)-гепт-4-ен-1-илтозилата является Li_2CuCl_4 , а для 1-бром-(4*E*)-гептена – CuI -2,2'-бипиридил в тетрагидрофуране.

Установлено, что Pd-катализируемое сочетание винилбромидов и винилиодидов с активированными олефинами в присутствии межфазных катализаторов является эффективным методом синтеза фармакозначимых (2*E*,4*E*)-диеновых соединений.

Впервые разработаны Pd-катализируемые бесфосфиновые методы синтеза фармакозначимых (2*E*,4*E*)-диенамидов и их ключевых синтонов.

Найдено, что оптимальной каталитической системой в синтезе (2*E*,4*E*)-диенамидов при сочетании (1*E*)-1-иодалк-1-енов и акриламидов является $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_4\text{NCl}/\text{K}_2\text{CO}_3$.

Впервые установлено, что использование микроволнового излучения существенно (в 20-48 раз) сокращает время реакции Pd-катализируемого бесфосфинового сочетания винилиодидов с олефинами.

Практическая ценность. Разработана схема синтеза (11*E*)-тетрадец-1-илацетата (полового феромона лугового мотылька – опасного вредителя сельскохозяйственных культур на территории РФ), основанная на Cu-катализируемом кросс-сочетании 1-бром-(4*E*)-гептена или (4*E*)-гепт-4-ен-1-илтозилата с 7-[(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)оксигептилмагнийбромидом, и осуществлен его синтез.

Разработан эффективный метод синтеза фармакозначимого (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диен-1-илизвалерата – основного компонента масла эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*) обладающего выраженным иммуномодулирующим, противовирусным, противовоспалительным и детоксикационным действием.

Разработаны Pd-катализируемые методы синтеза (2*E*,4*E*)-диеновых соединений, (3*E*,5*E*)-алкадиен-2-онов и (3*E*,5*E*)-алкадиен-2-олов, 4[(1*E*)-3-оксобут-1-ен-1-ил]бензонитрила, 1-{4-[(*E*)-2-фенилвинил]фенил}этанона – ключевых синтонов в синтезе биологически активных соединений.

Разработаны эффективные методы синтеза природных фармакозначимых (2*E*,4*E*)-диенамидов [(2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамида (пеллиторина), 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидина (сарментина), 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пиперидина, 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидина], обладающих противораковой, антибактериальной, противотуберкулезной и фунгицидной активностью, и их синтетических аналогов [(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида, 4-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]морфолина и 4-[(2*E*,4*E*)-ундека-2,4-диеноил]морфолина].

В результате проведенных биологических испытаний (2*E*,4*E*)-диенамидов установлено, что (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамид (пеллиторин) и 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидин (сарментин) обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении грамположительной культуры *Bacillus subtilis* и грамположительной культуры *Micrococcus luteus*.

Результаты научных исследований использованы в учебном процессе при выполнении лабораторных работ по дисциплине «Основы конструирования БАВ с заданными свойствами» и учебно-исследовательских, дипломных работ студентами и диссертационных работ магистрантами, а также при подготовке учебно-методического пособия «Реакции кросс-сочетания в синтезе фармакологических препаратов и средств защиты растений» для магистрантов по специальности 240700 «Биотехнология».

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях и семинарах: 59-й, 61-й и 62-й научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ (Уфа, 2008, 2010, 2011); V Республиканской научно-практической конференции «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2008); IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2008); VI Республиканской научно-практической конференции «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2009); Международной научной студенческой конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2009); VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Приоритетные направления современной науки глазами молодых ученых» (Рязань, 2009); VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для про-

мышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья» (Уфа, 2011); VIII Республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2011); XXV Юбилейной Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2011).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 29 работ, в том числе 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для изданий, и тезисы 15 докладов на конференциях. Получен патент РФ и положительное решение о выдаче патента РФ.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, посвященного Cu- и Pd-катализируемым реакциям сочетания в органическом синтезе, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 116 страницах, содержит 12 рисунков и 17 таблиц. Список литературы включает 257 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Cu—катализируемые реакции кросс-сочетания в синтезе феромонов насекомых

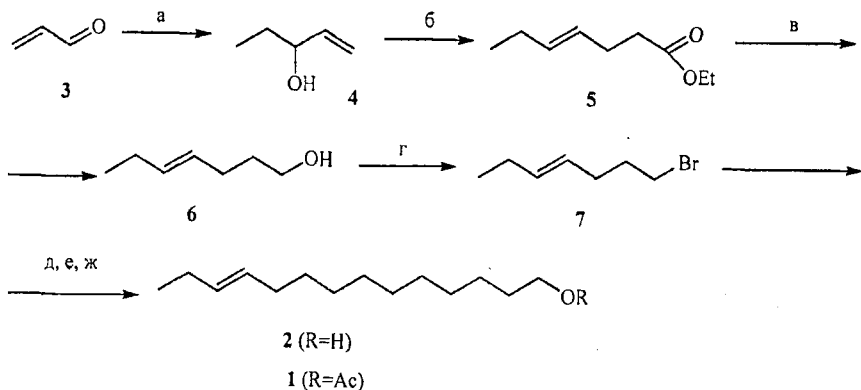
Исследована возможность применения Cu-катализируемой реакции кросс-сочетания в синтезе (11E)-тетрадец-1-илацетата (1) – полового феромона лугового мотылька (*Loxostege sticticalis*), который также является основным компонентом феромонов всеядной листовёртки (*Archips podana*), стеблевого мотылька (*Ostrinia nubilalis*), еловой листовёртки (*Choristoneura fumiferana*) и некоторых других видов насекомых-вредителей. Особую опасность представляет луговой мотылек, гусеницы которого повреждают посевы сахарной свеклы, бобовых и злаковых культур, капусты, моркови, подсолнечника и др.

Исходным соединением в предлагаемой схеме синтеза послужил доступный акролеин (3), сочетание которого с этилбромидом по Гриньяру привело к 1-пентен-3-олу (4) с хорошим выходом. Перегруппировка Кляйзена вторичного алилового спирта (4) гладко протекает при нагревании с триэтилортоацетатом в присутствии уксусной кислоты с образованием этилового эфира (4E)-гепт-4-еновой кислоты (5), стереохимическая чистота которого подтверждена ГЖХ анализом на капиллярной колонке (схема 1).

Последующие превращения синтона (5) включали его гидридное восстановление и превращение образующегося (4E)-гептен-1-ола (6) в соответствующий бромид (7). Ключевая стадия – Cu-катализируемое кросс-сочетание 1-бром-(4E)-гептена (7) с реактивом Гриньяра (8), генерированным из 1-бром-7-[(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси]гептана с последующим кислотным гидролизом полученного продукта сочетания привело к (11E)-

тетрадецен-1-олу (2), стандартным способом переведенному в целевой ацетат (1). Общий выход феромона составил 33.5 % в расчете на исходный акролеин (3) (схема 1).

Схема 1



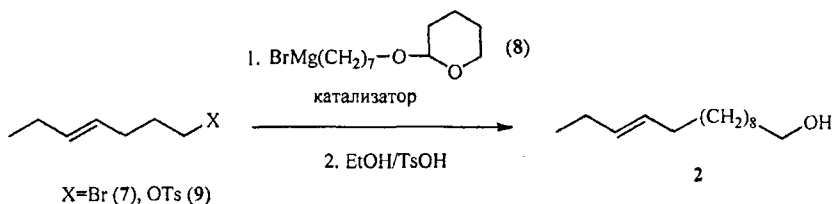
а. EtMgBr ; б. $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, CH_3COOH ; в. LiAlH_4 ; г. PhP_3Br_2 ; д. $\text{ТГПО}(\text{CH}_2)_7\text{MgBr}$ (8), $\text{CuI}/2,2'$ -бипиридил; е. EtOH/TsOH ; ж. Ac_2O /пиридин.

Для исчерпывающего подтверждения (*E*)-конфигурации феромона (1) дополнительно был синтезирован (*Z*)-изомер. В спектре ЯМР ^{13}C полученного (11*Z*)-тетрадецен-1-илацетата аллильным С-атомам соответствуют сигналы при δ_{C} 20.48 (C^{13}) и 27.06 (C^{10}), тогда как в спектре феромона (1) они составляют 25.52 (C^{13}) и 32.49 (C^{10}) соответственно. Такое характерное смещение сигналов аллильных С-атомов транс-алкенов примерно на 5 м.д. в более слабое поле уже отмечалось в литературе и может служить доказательством пространственной конфигурации непредельных соединений.

Однако в ходе исследований было установлено, что данный способ имеет существенные недостатки на стадии кросс-сочетания, затрудняющие его масштабирование: высокие нормы расхода дорогостоящего и токсичного катализатора – 2,2'-бипиридила (не менее 0.2 моль на 1 моль 1-бром-(4*E*)-гептена (7)) и недостаточно высокий выход продукта (2).

При взаимодействии 1-бром-(4*E*)-гептена (7) с 7-[(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси]гептилмагнийбромидом (8), катализируемом системой CuI -2,2'-бипиридил, ключевой полупродукт в синтезе феромона лугового мотылька – (11*E*)-тетрадецен-1-ол (2) образуется всего лишь с выходом 67%. С целью оптимизации данной стадии были проведены исследования, в которых в качестве партнеров сочетания использовались 1-бром-(4*E*)-гептен (7) и (4*E*)-гепт-4-ен-1-илтозилат (9) при различных условиях проведения реакции (таблица 1).

Таблица 1 – Выход спирта (2) при сочетании 1-бром-(4E)-гептена (7) или (4E)-гепт-4-ен-1-илтозилата (9) с 7-[(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси]гептилмагнийбромидом (8) при различных условиях:



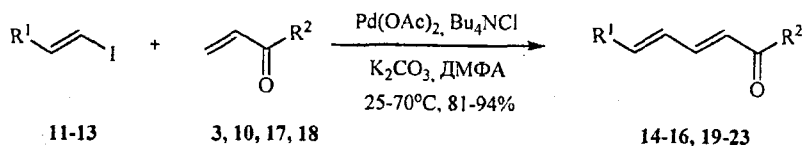
№ опыта	Реагент	Катализатор	Температура, °С, время реакции, ч	Растворитель	Выход, % ^a
1	X=Br	CuI-2,2'-бипиридил	0°С, 10 ч 20°С, 6 ч	Тetraгидрофуран	67
2	X=Br	CuI-2,2'-бипиридил	0°С, 2 ч 20°С, 6 ч	Гексан	4
3	X=Br	CuI-2,2'-бипиридил	0°С, 2 ч 40°С, 6 ч	Тetraгидрофуран	71
4	X=Br	CuI-2,2'-бипиридил	20°С, 8 ч	Тetraгидрофуран	58
5	X=Br	Li ₂ CuCl ₄	-75°С, 2 ч 20°С, 10 ч	Тetraгидрофуран	54
6	X=Br	Li ₂ CuCl ₄	0°С, 10 ч	Тetraгидрофуран	12
7	X=OTs	CuI-2,2'-бипиридил	0°С, 2 ч 50°С, 6 ч	Тetraгидрофуран	28
8	X=OTs	Li ₂ CuCl ₄	-75°С, 2 ч 20°С, 10 ч	Тetraгидрофуран	78
9	X=OTs	Li ₂ CuCl ₄	-75°С, 2 ч 40°С, 10 ч	Гексан	7
10	X=OTs	Li ₂ CuCl ₄	-75°С, 2 ч 20°С, 4 ч	Тetraгидрофуран	72

Примечание: ^a Данные ГЖХ анализа.

Наилучшие результаты получены при проведении реакции с участием бромида (7) и каталитической системы CuI-2,2'-бипиридил в тетрагидрофуране в течение 2 ч при 0°С с последующим медленным нагреванием до 40°С и осуществлением реакции при этой температуре в течение 6 ч. Максимальный выход продукта (78%) с участием тозилата (9) получен при использовании в качестве катализатора Li₂CuCl₄ при температуре -75°С в течение 2 часов и последующем перемешивании при 20°С в течение 10 ч.

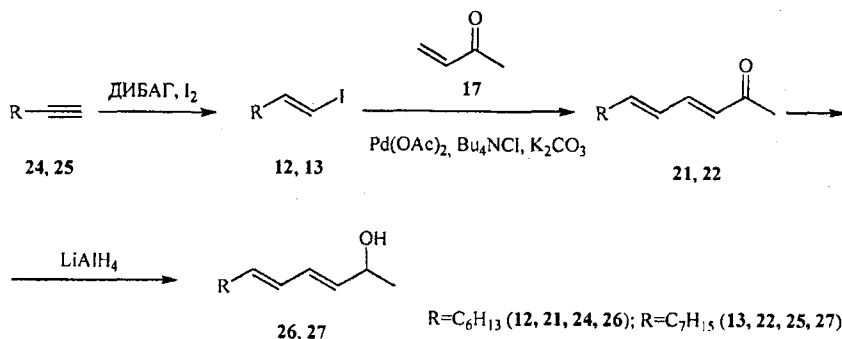
мечавших, что термическое расщепление $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в присутствии аммониевых солей ($\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$) протекает с образованием наночастиц нульвалентного палладия.

Схема 2

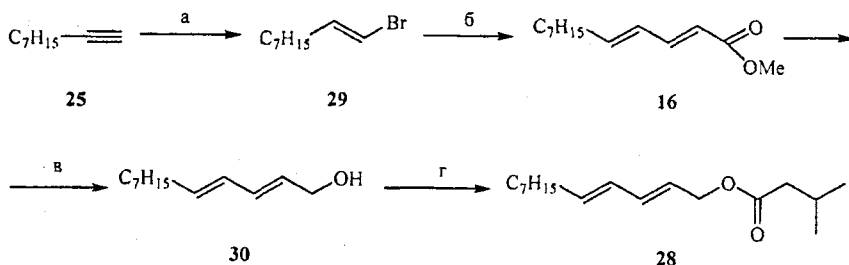


$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (11, 14, 20), C_6H_{13} (12, 15, 19, 21, 23), C_7H_{15} (13, 16, 22);
 $\text{R}^2 = \text{H}$ (3, 19), OMe (10, 14-16), Me (17, 20-22), OH (18, 23).

Данный подход был использован нами при Pd-катализируемом синтезе сопряженных (3*E*,5*E*)-алкадиен-2-онов (21, 22), полученных на основе алкинов (24, 25). Восстановление кетонов (21, 22) приводит к соответствующим (3*E*,5*E*)-алкадиен-2-олам (26, 27):



Эта же методология была применена в синтезе (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диен-1-илизвалерата (28) – основного компонента масла эхинацеи пурпурной, обладающего выраженным иммуномодулирующим, противовирусным, противовоспалительным и детоксикационным действием:



а. ДИБАГ, Br_2 ; б. метилакрилат (10), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Bu_4NCl , K_2CO_3 ; в. LiAlH_4 ; г. хлорангидрид изовалериановой кислоты, пиридин.

Pd-катализируемое безфосфиновое сочетание винилбромида (29), полученного гидроалуминированием-бромированием 1-нонина (25), с метилакрилатом (10) в присутствии

K_2CO_3 и тетрабутиламмонийхлорида при $72^\circ C$ в ДМФА (условия Jeffery) с высоким выходом приводит к метиловому эфиру (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеновой кислоты (16).

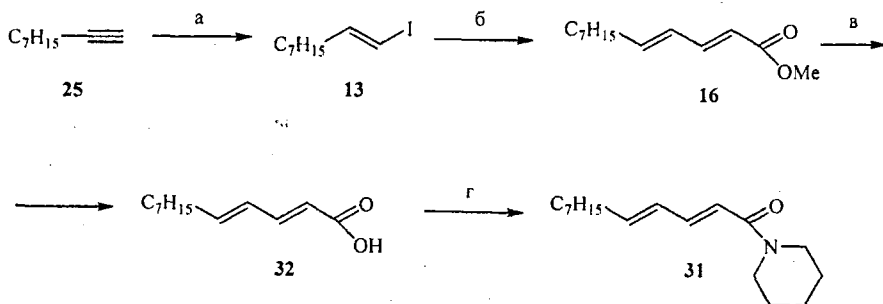
Стереохимическая чистота сложного эфира (16) подтверждена ГЖХ анализом на капиллярной колонке, а также данными спектров ЯМР 1H и ^{13}C . КССВ винильного атома водорода при атоме C^2 составляет 15.3 Гц, что свидетельствует о транс-конфигурации двойной связи.

Восстановление сложного эфира (16) литийалюминийгидридом до (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диен-1-ола (30) в абсолютном диэтиловом эфире и этерификация образующегося спирта (30) хлорангидридом изовалериановой кислоты в пиридине приводят к требуемому соединению (28) с общим выходом 68% на исходный винилбромид (29).

Установлено, что синтез (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диен-1-илизовалерата (28) с использованием более активного винилиодида при комнатной температуре протекает с более высоким общим выходом (72%).

С использованием аналогичной стратегии был разработан метод синтеза фармакозначимого алкалоида 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидина (31), входящего в состав некоторых видов *Piperaceae* и обладающего гепатопротекторной, анальгетической и антибактериальной активностью.

В качестве исходного соединения использовался 1-нонин (25), гидроалюминирование-иодирование которого по модифицированной методике стереоселективно приводит к ключевому синтону (1*E*)-1-иоднон-1-ену (13). При взаимодействии винилиодида (13) с метилакрилатом (10) в присутствии $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3 и тетрабутиламмонийхлорида в ДМФА с высоким выходом образуется метиловый эфир (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеновой кислоты (16):

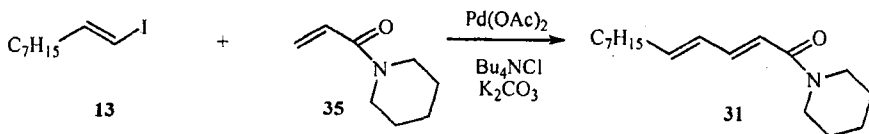


а. ДИБАГ, I_2 ; б. метилакрилат (10), $Pd(OAc)_2$, Bu_4NCl , K_2CO_3 ; в. $LiOH$, H_2O , ацетон; г. $SOCl_2$, пиперидин.

Гидролиз сложного эфира (16) гидроксидом лития в водном ацетоне с образованием (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеновой кислоты (32), трансформация ее в хлорангидрид и амидирование последнего пиперидином приводят к требуемому соединению (31) с общим выходом 58% на исходный 1-нонин (25). По этой же схеме на основе 1-гептина (33) был синтезиро-

ван гомолог амида (31) – природный алкалоид 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пиперидин (34).

1-[(2*E*,4*E*)-Додека-2,4-диеноил]пиперидин (31) был также получен с использованием конвергентной стратегии, включающей Pd-катализируемую реакцию сочетания (1*E*)-1-иоднон-1-ена (13) с 1-акрилоилпиперидином (35). В результате реализации этой схемы удалось получить 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидин (31) с общим выходом 67% на исходный 1-нонин (25), что заметно выше, чем в первоначальном варианте:



Таким образом, сочетание винилгалогенидов с активированными олефинами, катализируемое системой Pd(OAc)₂/Bu₄NCl/K₂CO₃ в апротонных растворителях, является эффективным методом создания sp²-sp² углерод-углеродной связи и может быть использовано в синтезе низкомолекулярных биорегуляторов.

Полученный 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидин (31) является одним из представителей широкого класса природных (2*E*,4*E*)-диенамидов. Известно, что (2*E*,4*E*)-диенамиды обладают фармакологическим, пестицидным, фунгицидным действием, а также используются при создании лекарственных средств и препаратов сельскохозяйственного назначения. Эти соединения представляют значительный практический интерес, поэтому исследования, направленные на разработку методов их синтеза, заслуживают отдельного внимания.

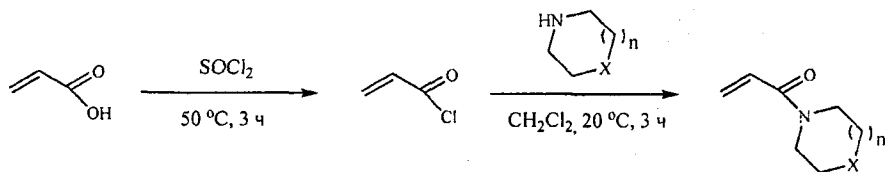
3. Разработка стереоселективных методов синтеза (2*E*,4*E*)-диенамидов – природных алкалоидов и их синтетических аналогов с широким спектром лечебного действия

При создании тотальных схем синтеза практически ценных (2*E*,4*E*)-диенамидов с высокими общими выходами и стереохимической чистотой важным является оптимизация всех стадий синтеза. Поэтому, с целью расширения области применения Pd-катализируемой реакции сочетания для получения природных (2*E*,4*E*)-диенамидов и их синтетических аналогов, а также исследования возможности вовлечения в эту реакцию других соединений, нами детально исследованы все стадии синтеза (2*E*,4*E*)-диенамидов и их предшественников: (1*E*)-1-иодалк-1-енов и соответствующих акриламидов.

Согласно оптимизированной методике, (1*E*)-1-иодалк-1-ены получали последовательным взаимодействием алкинов с диизобутилламингидридом в абсолютном гексане при мольном соотношении реагентов (1:1.5) при 55°C в течение 6 ч при интенсивном

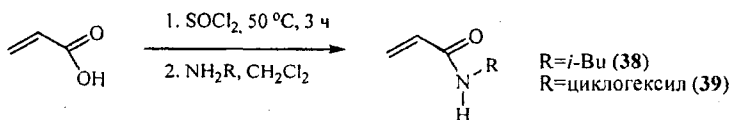
перемешивании в атмосфере сухого аргона и последующей обработке образующегося алана 1.5 М раствором иода (1.1 экв) в сухом тетрагидрофуране при -50°C . Температуру реакционной смеси медленно довели до комнатной и перемешивали в течение 15 ч. При этих условиях (1*E*)-1-иодалк-1-ены образуются с высокими выходами (86-92%) и стереоселективностью (99%). Структура и стереохимическая чистота (1*E*)-1-иодалк-1-енов подтверждена ГЖХ анализом на капиллярной колонке, а также данными ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. КССВ винильного атома водорода при атоме C^2 составляет 14.3-14.5 Гц, что свидетельствует о транс-конфигурации двойной связи.

Для получения акриламидов на основе циклических аминов (1-акрилоилпиперидина (35), 4-акрилоилморфолина (36), 1-акрилоилпирролидина (37)) оптимальным является амидирование чистого акрилхлорида, полученного хлордегидроксилированием акриловой кислоты:



$n=0$, $\text{X}=\text{CH}_2$ (37); $n=1$, $\text{X}=\text{CH}_2$ (35); $n=1$, $\text{X}=\text{O}$ (36)

Акриламиды на основе первичных аминов (*N*-изобутилакриламида (38), 1-акрилоил-*N*-циклогексиламина (39)) образуются с высокими выходами (76-85%) в условиях одностороннего синтеза:



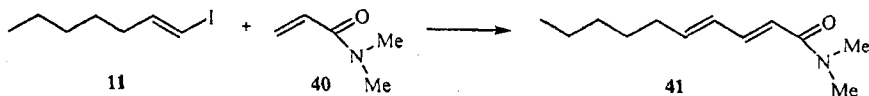
С целью достижения максимального выхода и стереохимической чистоты целевых (2*E*,4*E*)-диенамидов были проведены исследования по оптимизации реакции сочетания (1*E*)-1-иодалк-1-енов и акриламидов.

Изучено влияние различных типов Pd катализаторов и лигандов, четвертичных аммониевых солей, неорганических и органических оснований, растворителей и температуры на скорость реакции сочетания (1*E*)-1-иодалк-1-енов и акриламидов, выход и стереохимическую чистоту (2*E*,4*E*)-диенамидов. В качестве модельной использовалась реакция (1*E*)-1-нодгепт-1-ена (11) с *N,N*-диметилакриламидом (40), протекающая с образованием (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида (41) (таблица 2).

При исследовании влияния ряда палладиевых катализаторов на протекание реакции было установлено, что использование Pd(PPh)₃, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ в присутствии фосфиновых лигандов (PPh₃ и P(*o*-Tol)₃) или без них приводит к низкому выходу (2*E*,4*E*)-

дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида (41). При проведении этой реакции с участием четвертичных аммониевых солей выход продукта существенно увеличивается.

Таблица 2 - Влияние строения четвертичных аммониевых солей, неорганических и органических оснований и природы растворителя на выход (2*E*,4*E*)-*N,N*-диметилдека-2,4-диенамида (41)^а:



№ опыта	Четвертичная соль	Основание	Растворитель	Выход, % ^б
1	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ДМФА	93
2	Bu ₄ NBr	K ₂ CO ₃	ДМФА	82
3	Bu ₄ NI	K ₂ CO ₃	ДМФА	8
4	BzEt ₃ NCl	K ₂ CO ₃	ДМФА	92
5	Bu ₄ NHSO ₄	K ₂ CO ₃	ДМФА	33
6	-	K ₂ CO ₃	ДМФА	22
7	Bu ₄ NCl	Cs ₂ CO ₃	ДМФА	94
8	Bu ₄ NCl	Bu ₃ N	ДМФА	30
9	Bu ₄ NCl	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	ДМФА	42
10	Bu ₄ NCl	Na ₂ CO ₃	ДМФА	28
11	Bu ₄ NCl	Na ₃ PO ₄	ДМФА	41
12	Bu ₄ NCl	NaOAc	ДМФА	76
13	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ацетонитрил	70
14	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ДМА	90
15	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ГМФТА	91
16	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	<i>N</i> -метилпирролидон	95
17	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ДМСО	91
18	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	диоксан	92
19	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	вода	59
20	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ДМФА-Н ₂ O, 9:1	94
21	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ДМФА	70 ^в
22	Bu ₄ NCl	K ₂ CO ₃	ДМФА-Н ₂ O, 9:1	77 ^в

Примечание: ^а Условия реакции: 1 ммоль (1*E*)-1-йодгепт-1-ена (11), 2 ммоль *N,N*-диметилакриламида (40), 1 ммоль четвертичной аммониевой соли, 2.5 ммоль основания, 0.02 ммоль Pd(OAc)₂, 0.4 мл растворителя, 70°C, 6 ч. ^б Данные ГЖХ. ^в Продолжительность реакции 3 ч.

В качестве четвертичных аммониевых солей нами исследованы Bu₄NCl, Bu₄NBr, Bu₄NI, BzEt₃NCl, Bu₄NHSO₄, Et₄NBr. Наиболее высокие выходы продукта (92-93%) были

получены при проведении реакции в присутствии четвертичных аммониевых солей Bu_4NCl и VzEt_3NCl .

Исследование влияния природы основания на протекание реакции сочетания и выход (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида (41) показало, что при использовании органических оснований *i*- Pr_2EtN , Bu_3N амид (41) образуется с низкими выходами, а при проведении реакции с неорганическими солями Na_2CO_3 , Na_3PO_4 выходы продукта (41) составляют 28-41%. Применение более сильных оснований K_2CO_3 и Cs_2CO_3 привело к близким к количественным выходам диенамида (41) (таблица 2).

Природа апротонного растворителя практически не влияет на скорость реакции сочетания и выход (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида (41). Проведение реакции в ДМФА, ДМА, ГМФТА, ДМСО, диоксане приводит к высоким выходам продукта (41) (90-93%). При проведении реакции в *N*-метилпирролидоне и смеси *N,N*-диметилформамида и воды (9:1) получены наиболее высокие выходы (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида (41) (94-95%).

С ростом температуры с 20 до 70°C скорость образования и выход (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида (41) существенно увеличивается. Дальнейшее повышение температуры до 100°C приводит к некоторому снижению выхода целевого продукта, что связано с протеканием побочных реакций (по данным ГЖХ).

Природа палладиевого катализатора, четвертичной аммониевой соли, основания и растворителя практически не влияет на стереохимическую чистоту синтезируемого (2*E*,4*E*)-*N,N*-диметилдека-2,4-диенамида (41), содержание побочных изомерных продуктов не превышает 5%.

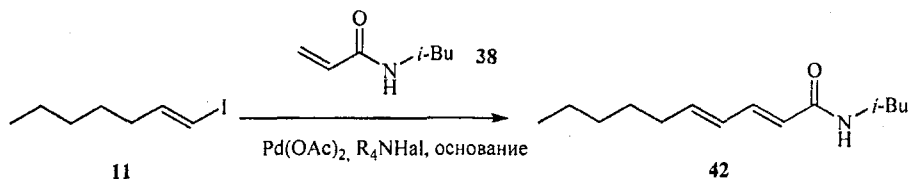
Таким образом, при проведении сочетания (1*E*)-1-иодгепт-1-ена (11) и *N,N*-диметилакриламида (40) оптимальной системой (с учетом ее доступности) является $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_4\text{NCl}/\text{K}_2\text{CO}_3$ в среде ДМФА- H_2O , 9:1. В этих условиях за 6 ч при 70°C (2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламид (41) образуется с выходом 94% и высокой стереохимической чистотой.

На следующем этапе исследовалась применимость данных условий для осуществления реакции Pd-катализируемого сочетания (1*E*)-1-иодалк-1-енов с акриламидами, полученными на основе первичных аминов.

В качестве модельной использовалась реакция (1*E*)-1-иодгепт-1-ена (11) с *N*-изобутилакриламидом (38), протекающая с образованием (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамида (42) (пеллиторина).

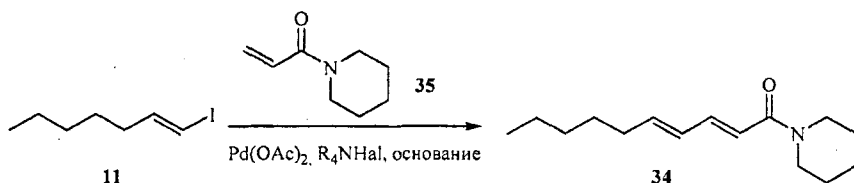
Анализ полученных результатов показывает, что оптимальной системой при проведении сочетания (1*E*)-1-иодгепт-1-ена (11) с *N*-изобутилакриламидом (38), также является $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_4\text{NCl}/\text{K}_2\text{CO}_3$, а наилучшим растворителем – *N*-метилпирролидон. В этих усло-

виях (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамид (42) образуется с выходом 89% (при проведении реакции в смеси ДМФА-Н₂О, 9:1 выход целевого продукта - 85%):



Далее найденные условия были апробированы для случая Pd-катализируемого сочетания (1*E*)-1-иодалк-1-енов с акриламидами, синтезированными на основе циклических аминов.

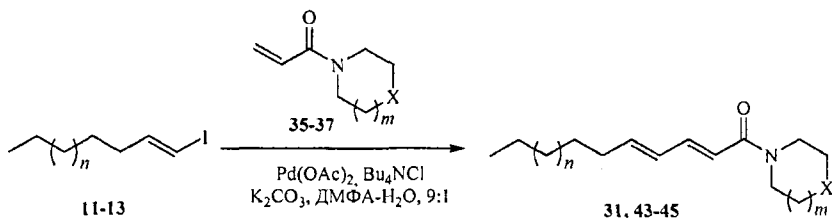
В качестве модельной использовалась реакция (1*E*)-1-иодгепт-1-ена (11) с 1-акрилоилпиперидином (35), протекающая с образованием 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пиперидина (34):



Установлено, что оптимальной системой при проведении сочетания (1*E*)-1-иодгепт-1-ена (11) с 1-акрилоилпиперидином (35) является Pd(OAc)₂/Bu₄NCl/K₂CO₃ в среде ДМФА-Н₂О, 9:1. В этих условиях диенамид (34) образуется с выходом 84% и высокой стереохимической чистотой (99%).

С использованием данной каталитической системы с высоким выходом и стереоселективностью были синтезированы природные (2*E*,4*E*)-диенамиды – 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидин (сарментин) (43), 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидин (31) и их синтетические аналоги – 4-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]морфолин (44) и 4-[(2*E*,4*E*)-ундека-2,4-диеноил]морфолин (45) (схема 3). Образование циклических диенамидов (31, 34, 43-45) протекает с более высокой стереоселективностью (содержание (*E,E*)-изомера ≥98%).

Схема 3



n=1 (11, 43, 44), 2 (12, 45), 3 (13, 31); *m*=0 (37, 43), *m*=1 (31, 35, 36, 44, 45); X=CH₂ (31, 35, 37, 43); X=O (36, 44, 45).

Таким образом, нами разработан универсальный стереоселективный метод синтеза природных (2*E*,4*E*)-диенамидов и их синтетических аналогов с широким спектром лечебного действия. Установлено, что оптимальной системой при проведении сочетания (1*E*)-1-иодалк-1-енов и акриламидов является Pd(OAc)₂/Bu₄NCl/K₂CO₃. Наилучшим растворителем в реакциях с участием акриламидов, полученных на основе вторичных и циклических аминов, является смесь ДМФА-Н₂O, 9:1, а в реакциях с акриламидами, полученными на основе первичных аминов, наиболее эффективным растворителем является *N*-метилпирролидон.

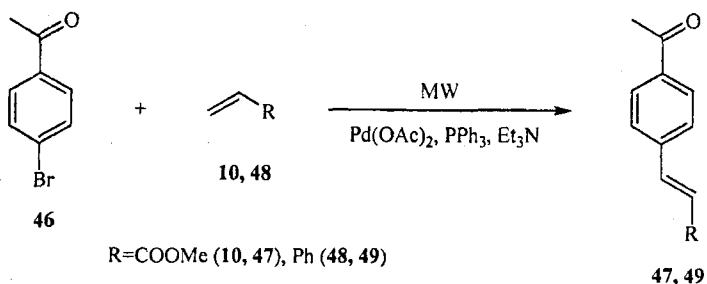
4. Использование микроволнового нагрева для интенсификации Pd-катализируемого синтеза низкомолекулярных биорегуляторов и их предшественников

В течение последних двадцати лет проявляется значительный интерес к проведению химических реакций в условиях микроволнового нагрева, имеющего существенные преимущества перед традиционным (увеличение скорости реакций, их селективности, а в некоторых случаях и повышение выхода целевых продуктов). При проведении реакции Pd-катализируемого сочетания арилгалогенидов с активированными олефинами в присутствии триарилфосфинов и температуре 100-120⁰С (классические условия) для полной конверсии субстратов в большинстве случаев требуется от нескольких часов до нескольких дней. Повышение температуры реакции приводит к образованию побочных соединений и снижению выхода и стереохимической чистоты целевых продуктов.

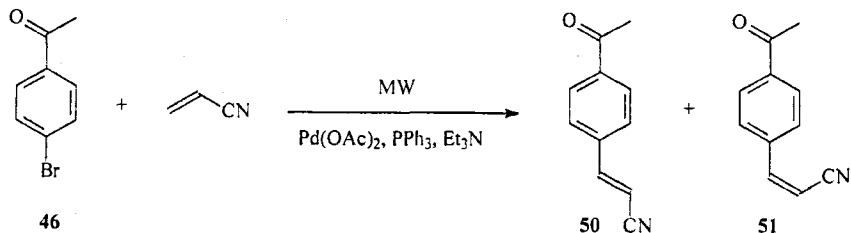
На примере реакции Мизороки-Хека с участием фосфиновых лигандов проведен сравнительный анализ влияния микроволнового и традиционного нагрева на арилирование некоторых активированных олефинов 4-бромацетофеноном (46) в отсутствие полярного растворителя. Установлено, что при взаимодействии соединения (46) с метилакрилатом (10) в обоих случаях образуется исключительно метиловый эфир (2*E*)-3-(4-ацетилфенил)акриловой кислоты (47). Константа спин-спинового взаимодействия винильных протонов полученного соединения составляет более 16 Гц, что указывает на транс-конфигурацию двойной связи. Реакция ароматического кетона (46) со стиролом (48) протекает аналогично, и в качестве единственного продукта образуется 1-{4-[(*E*)-2-фенилвинил]фенил}этанон (49).

Варьируя мощность и условия проведения микроволнового нагрева, нам удалось без использования полярных растворителей существенно сократить время реакции при сохранении высокой селективности. Так, при 140 Вт полная конверсия 4-бромацетофенона (46) во всех случаях достигается за 10 мин, при этом выходы целевых продуктов (47, 49) (86%

и 79% соответственно) сопоставимы с выходами, полученными при традиционном нагреве при 100°C в течение 15 ч:



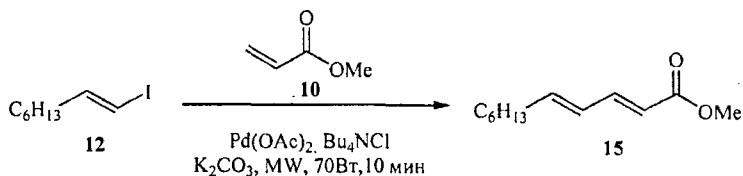
При взаимодействии акрилонитрила с кетоном (46) в условиях микроволнового излучения (140 Вт) реакция заканчивается за 10 мин, при этом выходы целевых продуктов (50, 51) сопоставимы с выходами, полученными при обычном нагреве при 100°C за 18 ч. При обоих способах нагрева соотношение изомерных продуктов (2E)-3-(4-ацетилфенил)акрилонитрила (50) и (2Z)-3-(4-ацетилфенил)акрилонитрила (51) при арилировании акрилонитрила остается практически неизменным (*E:Z* – 2.4:1), что свидетельствует об отсутствии влияния микроволнового излучения на стереоселективность протекания реакции:



В известной нам литературе отсутствуют примеры применения микроволнового нагрева для интенсификации бесфосфиновых реакций сочетания винилгалогенидов с олефинами в условиях Jeffery (в присутствии межфазного катализатора и неорганического основания). Поэтому, представляло интерес изучить влияние микроволнового излучения на скорость и селективность протекания некоторых реакций Pd-катализируемого сочетания винилгалогенидов с различными олефинами по ранее разработанной методике (каталитическая система Pd(OAc)₂/Bu₄NCl/K₂CO₃) с целью интенсификации синтеза практически важных низкомолекулярных биорегуляторов.

Pd-катализируемую реакцию сочетания осуществляли в открытой системе при нагревании в термостате (диапазон температур 40-70°C) и в активной зоне микроволнового реактора (70-100 Вт) в ДМФА в режиме Power Max Control (контроля мощности).

Установлено, что реакция сочетания (1*E*)-1-иодокт-1-ена (12) с метилакрилатом (10) в условиях Jeffery при традиционном нагреве при 40°C в течение 8 ч приводит исключительно к метиловому эфиру (2*E*,4*E*)-ундека-2,4-диеновой кислоты (15) с выходом 92 % (таблица 3). Варьируя мощность и условия проведения микроволнового нагрева, нам удалось существенно сократить время реакции (примерно в 50 раз) при сохранении высокой стереоселективности. Так, при сочетании (1*E*)-1-иодокт-1-ена (12) и метилакрилата (10) в течение 10 мин при 70 Вт целевой продукт (15) был получен с 94% выходом (таблица 3).
Таблица 3 – Выход продуктов в реакции сочетания (1*E*)-1-иодокт-1-ена (12) с некоторыми олефинами при традиционном и микроволновом нагреве ^а:



№ опыта	Олефин	Традиционный нагрев			Микроволновой нагрев			τ/τ [*]
		Температура, °С	Время, τ, ч	Выход, %	Время, τ*, мин	Мощность, Вт	Выход, %	
1	Метилакрилат (10)	40	8	92	10	70	94	48
2	<i>N,N</i> -Диметилакриламид (40)	70	5	82	15	70	89	20
3	3-Бутен-2-он (17)	50	14	83	20	70	92	42
4	4-Акрилоилморфолин (36)	70	5	86	15	70	89	20
5	1-Акрилоилпирролидин (37)	70	5	93	15	80	96	20
6	<i>N</i> -изобутилакриламид (38)	70	5	85	15	80	78	20

Примечание: ^а Условия реакции: 1 ммоль (1*E*)-1-иодокт-1-ена (12), 2 ммоль олефина, 2,5 ммоль K₂CO₃, 1 ммоль Bu₄NCl, 0,02 ммоль Pd(OAc)₂, 0,4 мл ДМФА.

Аналогично, сочетание (1*E*)-1-иодокт-1-ена (12) с *N,N*-диметилакриламидом (40), 3-бутен-2-оном (17), 4-акрилоилморфолином (36), 1-акрилоилпирролидином (37), *N*-изобутилакриламидом (38) при традиционном нагреве при 40-70°C в течение 5-25 ч приводит к целевому продукту с выходом 82-93% (таблица 3). При проведении реакций в усло-

виях микроволнового нагрева наблюдается существенное сокращение времени проведения реакций ($\tau/\tau^*=20-48$) с сопоставимыми или несколько более высокими выходами целевых продуктов ((2E,4E)-ундека-2,4-диеноил-N,N-диметиламида (52), (3E,5E)-додека-3,5-диен-2-она (21), 4-[(2E,4E)-ундека-2,4-диеноил]морфолина (45), 1-[(2E,4E)-ундека-2,4-диеноил]пирролидина (53), (2E,4E)-N-изобутилундека-2,4-диенамида (54)) (таблица 3).

Полученные экспериментальные эффекты ускорения реакции (τ/τ^*) в условиях микроволнового нагрева указывают на их зависимость от природы олефина. Из сопоставления полученных результатов следует, что для азотсодержащих акриламидов (36-38, 40) этот эффект заметно ниже, чем для метилакрилата (10) и 3-бутен-2-она (17).

Таким образом, проведение реакции сочетания в условиях микроволнового нагрева приводит к существенному увеличению скорости, а в некоторых случаях и к повышению выхода целевых продуктов.

5 Определение антибактериальной активности 1-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]пирролидина (сарментина) и (2E,4E)-N-изобутилдека-2,4-диенамида (пеллиторина)

С целью определения антибактериальной активности проведены первичные биологические испытания 1-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]пирролидина (сарментина) (43) и (2E,4E)-N-изобутилдека-2,4-диенамида (пеллиторина) (42).

Определение антибактериальной активности сводилось к выявлению роста исследуемых микробных культур на чашках Петри с питательной средой, на поверхность которой помещены бумажные диски, обработанные разными концентрациями тестируемых соединений.

В результате проведенных биологических испытаний (таблицы 4,5) установлено, что оба тестируемых образца синтезированных природных (2E,4E)-диенамидов обладают антибактериальной активностью.

Таблица 4 – Оценка антибактериальной активности 1-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]пирролидина (сарментина) (43)

Микроорганизм	Концентрация испытуемого образца			
	100 мкг/мл	50 мкг/мл	25 мкг/мл	12.5 мкг/мл
	Диаметр зон подавления роста образцами, мм			
<i>Bacillus subtilis</i>	24	20	17	10
<i>Micrococcus luteus</i>	16	13	12	0
<i>Pseudomonas putida</i>	12	10	10	0

Таблица 5 – Оценка антибактериальной активности (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамида (пеллиторина) (42)

Микроорганизм	Концентрация испытуемого образца			
	100 мкг/мл	50 мкг/мл	25 мкг/мл	12.5 мкг/мл
	Диаметр зон подавления роста образцами, мм			
<i>Bacillus subtilis</i>	21	17	15	10
<i>Micrococcus luteus</i>	17	14	10	0
<i>Pseudomonas putida</i>	11	10	0	0

Высокую ингибирующую активность в отношении грамвариабельных бактерий (*Bacillus subtilis*) показал как сарментин (43), так и пеллиторин (42) (диаметр зон подавления роста 15-17 мм при концентрации образцов 25 мкг/мл). Оба испытуемых соединения проявили среднюю способность к ингибированию роста грамположительных бактерий (*Micrococcus luteus*), в то время как в отношении грамотрицательных *Pseudomonas putida* проявляется лишь умеренное подавление роста и только при высоких концентрациях тестируемых соединений (50-100 мкг/мл).

ВЫВОДЫ

1 На основе Cu-катализируемой реакции кросс-сочетания разработана схема и осуществлен синтез (1*E*)-тетрадецен-1-илацетата – полового феромона лугового мотылька (*Loxostege sticticalis*). Установлено, что наиболее высокие выходы целевого продукта достигаются при кросс-сочетании (4*E*)-гепт-4-ен-1-илтозилата с 7-[(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси]гептилмагнийбромидом, катализируемом Li_2CuCl_4 в тетрагидрофуране.

2 На основе Pd-катализируемого безфосфинового сочетания (1*E*)-1-бромнон-1-ена, (1*E*)-1-иоднон-1-ена и (1*E*)-1-иодгепт-1-ена с метилакрилатом разработаны эффективные схемы синтеза фармакозначимых (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диен-1-илизовалерата (основного компонента масла эхинацеи пурпурной) и природных алкалоидов 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидина и 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пиперидина соответственно.

3 Установлено, что при проведении сочетания (1*E*)-1-иодалк-1-енов и акриламидов в синтезе (2*E*,4*E*)-диенамидов оптимальной каталитической системой является $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_4\text{NCl}/\text{K}_2\text{CO}_3$, на основе которой разработаны конвергентные методы синтеза природных фармакозначимых (2*E*,4*E*)-диенамидов – (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамида (пеллиторина), 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидина (сарментина), 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пиперидина, 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидина и их синтетических аналогов [(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил-*N,N*-диметиламида, 4-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]морфолина и 4-[(2*E*,4*E*)-ундека-2,4-диеноил]морфолина.

4 Показано, что наиболее эффективным растворителем в синтезе (2*E*,4*E*)-диенамидов с участием акриламидов, полученных на основе циклических аминов, является смесь ДМФА- H_2O в со-

отношении 9:1, а в реакциях с акриламидами, полученными на основе первичных аминов – *N*-метилпирролидон.

5 Установлено, что в условиях микроволнового нагрева скорость Pd-катализируемого арилирования ряда активированных олефинов с участием фосфиновых лигандов в отсутствие растворителей, а также бесфосфинового сочетания винилгалогенидов с различными алкенами возрастает в 20-108. Показано, что способ нагрева не влияет на стереоселективность реакций.

6 Показано, что экспериментальные эффекты ускорения реакции в условиях микроволнового нагрева зависят от природы олефина. Установлено, что для азотсодержащих акриламидов (*N,N*-диметилакриламида, 1-акрилоилморфолина, 1-акрилоилпирролидина, *N*-изобутилакриламида) этот эффект заметно ниже, чем для метилакрилата и 3-бутен-2-она.

7 Найдено, что (2*E*,4*E*)-*N*-изобутилдека-2,4-диенамид (пеллиторин) и 1-[(2*E*,4*E*)-дека-2,4-диеноил]пирролидин (сарментин) обладают антибактериальной активностью в отношении грам-вариабельной культуры *Bacillus subtilis* и грамположительной культуры *Micrococcus luteus*.

8 Показано, что Pd-катализируемое безфосфиновое сочетание винилиодидов, винил- и арилбромидов с активированными олефинами является эффективным методом создания sp^2-sp^2 углерод-углеродной связи в синтезе практически важных низкомолекулярных биорегуляторов и их предшественников – (2*E*,4*E*)-диеновых спиртов, кислот, сложных эфиров, амидов, кетонов, альдегидов, производных коричной кислоты и стильбена.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (2*E*,4*E*)-додека-2,4-диен-1-илизовалерата-основного компонента масла корневища эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*) // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46, №2. – С. 183-184.

2 Шахмаев Р.Н., Чанышева А.Р., Ишбаева А.У., Вершинин С.С., Зорин В.В. Интенсификация реакций арилирования активированных олефинов 4-бромацетофеноном с использованием микроволнового излучения // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46, №3. – С. 459-460.

3 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемое арилирование акрилонитрила в условиях микроволнового излучения // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2010. – Т. 53, №8. – С. 136-137.

4 Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез 1-[(2*E*,4*E*)-додека-2,4-диеноил]пиперидина // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. – 2011. – Т. 54, №10. – С. 97-99.

5 Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Сунагатуллина А.Ш., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез сарментина // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81, Вып. 9. – С. 1578-1580.

6 Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез природных (2*E*,4*E*)-диенамидов и их синтетических аналогов // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48, №7. – С. 913-918.

7 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Спирихин Л.В., Зорин В.В. Синтез метилового эфира 2(Е),4(Е)-додекадиеновой кислоты на основе реакции Хека // Башкирский химический журнал. – 2009. – Т. 16, №1. – С. 30-31.

8 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Спирихин Л.В., Зорин В.В. Синтез 4[(1Е)-3-оксобут-1-ен-1-ил]бензонитрила – прохирального предшественника фармакозначимых БАВ // Башкирский химический журнал. – 2009. – Т. 16, №2. – С. 181-182.

9 Ишбаева А.У., Тахаутдинова А.У., Шахмаев Р.Н., Спирихин Л.В., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез рацемического транс-4-(1-гидроксиэтил)этильбена // Башкирский химический журнал. – 2009. Т. 16, №4. – С. 51-52.

10 Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Шаяхметова И.С. Стереоселективный синтез 11(Е)-тетрадец-1-илацетата – полового феромона лугового мотылька (*Loxostege sticticalis*) // Журнал общей химии. – 2009. – Т. 79, Вып.6. – С. 999-1002.

11 Шахмаев Р.Н., Ишбаева А.У., Тахаутдинова А.У., Зорин В.В. Практичный синтез 11(Е)-тетрадец-1-илацетата – полового феромона лугового мотылька // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т. 17, №2. – С. 86-88.

12 Ишбаева А.У., Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереонаправленный синтез 1-[(2Е,4Е)-дека-2,4-диеноил]пиперидина // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т. 17, №3. – С. 53-55.

13 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Новый подход к синтезу пеллиторина // Башкирский химический журнал. – 2011. – Т. 18, №3. – С. 81-83.

14 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Pd-катализируемый синтез сопряженных (3Е,5Е)-алкадиен-2-онов и (3Е,5Е)-алкадиен-2-олов // Башкирский химический журнал. – 2011. – Т. 18, №4. – С. 250-252.

15 Зорин В.В., Шахмаев Р.Н., Шаяхметова И.С., Ишбаева А.У. Способ получения 11(Е)-тетрадец-1-илацетата. Патент РФ №2429220 (заявка от 04.03.2010, дата публикации 20.09.2011), Б.И. 2011, № 26.

16 Ишбаева А.У., Орлова Е.Е., Загидуллин А.А. Интенсификация реакции арирования акриловой кислоты п-бромацетофеноном // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов. – Томск, 2008. – С.116.

17 Ишбаева А.У., Ильясов Ш.Ф., Шахмаев Р.Н. Стереоселективный синтез полового феромона лугового мотылька // Научному прогрессу – творчество молодых: материалы Международной научной студенческой конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам. – Йошкар-Ола, 2009. – С. 147-148.

18 Ишбаева А.У., Тахаутдинова А.У. Синтез 4[(1Е)-3-оксобут-1-ен-1-ил]бензонитрила – прохирального предшественника в синтезе БАВ // Научное и экологическое обеспечение современных технологий: материалы VI Республиканской студенческой научно-практической конференции. – Уфа. 2009. – С.60-61.

19 Ишбаева А.У., Тахаутдинова А.У., Набиуллина Л.Н., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (2Е,4Е)-додека-2,4-диен-1-илизвалерата – основного компонента масла корневища эхинацеи пур-

пурной (*Echinacea purpurea*) // Химия и медицина, Орхимед-2009: материалы докладов VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой. – Уфа, 2009. – С.168.

20 Ишбаева А.У., Тахаутдинова А.У., Шахмаев Р.Н. Синтез (11E)-тетрадецен-1-илацетата – полового феромона лугового мотылька // Приоритетные направления современной науки глазами молодых ученых: материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – Рязань, 2009. – С. 243-244.

21 Ишбаева А.У., Тахаутдинова А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереоселективный синтез 1-[(2E,4E)-додека-2,4-диеноил]пиперидина // VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»: материалы конференции. – Уфа, 2010. – С. 348.

22 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Стереоселективный синтез пеллиторина // Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Уфа, 2011. – С. 107-108.

23 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н. Стереоселективный синтез 1-[(2E,4E)-дека-2,4-диеноил]пирролидина // Научное и экологическое обеспечение современных технологий: материалы VIII Республиканской конференции молодых ученых. – Уфа, 2011. – С. 62-63.

24 Ишбаева А.У., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Синтез (3E,5E)-алкадиен-2-олов // XXV Юбилейная Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии»: материалы конференции. – Уфа, 2011. – С. 30-31.

Подписано в печать 14.11.2012. Бумага офсетная. Формат 60x84 ¹/₁₆

Гарнитура «Таймс». Печать трафаретная. Усл. печ. л. 1

Тираж 90. Заказ 140

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета

Адрес издательства и типографии:

450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

ИЧ