

На правах рукописи



СЕРЕБРЕННИКОВА Полина Олеговна

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ДЕГИДРОГЕНИЗАЦИОННЫЕ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ
ВЫСОКО- И НИЗКОАКТИВИРОВАННЫХ РЕАКЦИОННЫХ ПАРТНЕРОВ В
ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ СИСТЕМАХ**

02.00.03 – Органическая химия,
02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2019

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ: академик РАН, доктор химических наук, профессор **ЧУПАХИН Олег Николаевич**;

доктор химических наук, доцент
УТЕПОВА Ирина Александровна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **НЕНАЙДЕНКО Валентин Георгиевич**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующий кафедрой органической химии Химического факультета;

СИМЕНЕЛ Александр Александрович, кандидат химических наук, ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва, старший научный сотрудник лаборатории механизмов реакций

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону

Защита состоится «18» марта 2019 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=287996>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

 Пospelова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Реакции нуклеофильных функционализаций C(sp²)-Н связей в последние десятилетия прочно вошли в теорию и практику органического синтеза. Они становятся все более заметной альтернативой катализируемым металлами кросс-сочетаниям Ульмана, Стилле, Сузуки, Хияма, Негиши, Бухвальда-Хартвига, и т.д. Именно С-Н функционализациям в последние десятилетия уделяется особое внимание в химической литературе. Так, в 2000 году было опубликовано всего 28 статей по упомянутой теме, к концу 2017 года их уже было более 1600 (по данным Web of Science).

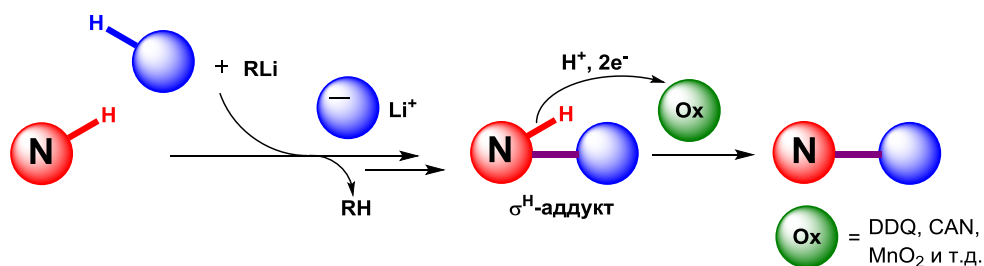
Нуклеофильные функционализации С-Н связей могут проходить как в каталитическом варианте, так и в отсутствие катализа металлами. Последние обладают повышенной актуальностью за счет большей экологичности и высокой атомной эффективности, так как позволяют исключить применение катализаторов, сопутствующих лигандов, а также предварительного введения функциональных групп в исходные реагенты, что в значительной мере отвечает принципу PASE (Pot-Atom-Step-Economic).

Обязательным условием для осуществления окислительных С-Н функционализаций помимо двух реакционных партнеров является использование стехиометрических количеств окислителя. Поэтому реакции такого рода в настоящее время объединены общим названием CDC процессы (Cross-Dehydrogenative Coupling). Наиболее ранним примером таких реакций является нуклеофильное ароматическое замещение водорода (окислительное S_N^H кросс-сочетание).

CDC реакции могут проходить как под действием кислорода воздуха, так и в присутствии различных окислителей: одно – и двухэлектронных, органических и неорганических, а также в условиях электрохимического окисления. Несмотря на выраженный всплеск интереса к этим перспективным процессам, в литературе отсутствуют сравнительные исследования по окислительным CDC процессам двух базовых типов трехкомпонентных систем.

Первый тип – окислительные дегидрогенизационные кросс-сочетания (OCDC) в системах «А+В+окислитель» с участием высокоактивированных реакционных партнеров (Схема 1). Данные превращения протекают по классическому механизму «присоединение-окисление» S_N^H(АО) через образование σ^H-аддуктов, что возможно при наличии ярко выраженных донорных и акцепторных свойств обоих реакционных партнеров. Важно отметить, что в этом случае образующиеся σ^H-аддукты (Схема 1) иногда могут быть выделены и охарактеризованы. Примером таких высокоактивированных систем могут выступать реакционные смеси «азин+Li-органические соединения+окислитель».

OCDC процессы высокоактивированных систем с участием Li-органических нуклеофилов и окислителя (Ox)



OCDC процесс низкоактивированных ареновых систем с участием гипервалентного иода

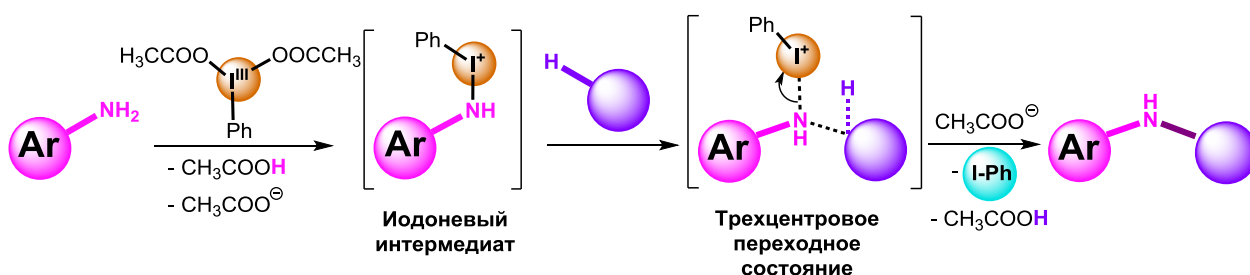


Схема 1

Второй – родственный OCDC процесс с участием низкоактивированных партнеров, у которых донорные и акцепторные свойства по отношению друг к другу выражены слабо, и поэтому прямого присоединения между партнерами на первой стадии не наблюдается (Схема 1). Примером системы второго типа могут быть смеси типа «арен¹+арен²+окислитель». В этом случае на первой стадии происходит лигандный обмен и при отщеплении молекулы уксусной кислоты и ацетат аниона формируется иодоневый интермедиат, который и образует со вторым реагентом трехцентровое переходное состояние. В результате синхронного «отщепления-присоединения» с участием ацетат аниона образуется конечный продукт. В этих превращениях гипервалентный иод сначала активирует реагент (образуется иодоневый интермедиат), а на последней стадии выступает в качестве окислителя, отщепляясь с парой электронов в виде PhI из трехцентрового комплекса.

Реакции с гипервалентным иодом являются родственными по отношению к нуклеофильному замещению водорода, проходящим по элиминационному механизму (S_N^HAE). В этих процессах роль окислителя играет вспомогательная группа, которая может находиться в субстрате либо формируется в реакции по аналогии с иодоневым интермедиатом.

Два разных типа трехкомпонентных реакционных систем обуславливают и принципиально разные механизмы кросс-сочетаний. Участие окислителя на разных стадиях реакции влияет на выбор и самого окислительного агента. Поэтому сравнительный анализ представляет не только познавательный интерес, но и позволяет более рационально подойти к выбору окислителя.

Учитывая высокую потребность в OCDC процессах, связанных с атомной экономией и, тем самым, с зеленой химией, можно констатировать повышенную

актуальность проблемы взаимовлияния реакционных партнеров и окислителя в трехкомпонентных системах «А+В+окислитель».

Цель диссертационной работы: получить экспериментальные данные о взаимовлиянии окислителей и реакционных партнеров двух разных типов – высокоактивированных и низкоактивированных – и на этой основе разработать приемлемые, отвечающие принципам PASE, методы окислительных кросс-сочетаний в рядах ароматических и азаароматических соединений, с получением двух типов продуктов сочетания с азинами: азинилметаллоценов и азинилариламинов.

Для достижения цели необходимо было решить следующие конкретные **задачи**:

- разработать метод OCDC процесса для высокоактивированных реагентов: литийметаллоценов, с одной стороны, и азинов – с другой, с получением планарно хиральных азинилметаллоценов;

- исследовать каталитические свойства полученных азинилферроценов в реакциях асимметрического синтеза: Pd-катализируемого аллильного замещения, Ru-катализируемого восстановления кетонов, [3+2]-циклоприсоединения иминов с малеимидами и присоединения диэтилцинка к альдегидам;

- разработать метод OCDC процесса для системы, состоящей из низкоактивированных реагентов – азинилариламинов и аренов – в присутствии соединений гипервалентного иода (III);

- исследовать возможность проведения внутримолекулярной OCDC циклизации гетероциклических гидразонов в присутствии соединений гипервалентного иода (III) для получения 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азинов – перспективных производных для биоскрининга.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

В настоящей работе впервые в химии окислительных кросс-сочетаний осуществлена попытка сравнительного экспериментального изучения взаимодействий в системах «А+В+окислитель» двух типов:

а) окислительное сочетание литийметаллоценов с азинами (высокоактивированные партнеры);

б) окислительное сочетание аренов с аминоказинами (низкоактивированные партнеры).

Установлены черты сходства и различия реакций в этих системах, а также предложены препаративные подходы к их реализации.

В ходе работы:

1. Разработан метод OCDC реакций литийметаллоценов с азинами, получены новые планарно хиральные азинилметаллоцены, показаны преимущества предложенного подхода перед катализируемыми переходными металлами кросс-сочетаниями.

2. Впервые предложен метод ОСДС взаимодействия гетероариламинов с аренами с участием гипервалентного иода (III).

3. Разработан метод внутримолекулярной ОСДС циклизации гетероциклических гидразонов для получения 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азинов.

4. Показана высокая каталитическая активность синтезированных азинилферроценовых лигандов в реакциях асимметрического синтеза: Pd-катализируемом аллильном замещении, Ru-катализируемом восстановлении кетонов, [3+2]-циклоприсоединении иминов с малеимидами и присоединении диэтилцинка к альдегидам.

Практическая значимость результатов. Предложены удобные, атом-экономные и селективные методы ОСДС процессов в рядах высоко- и низкоактивированных аренов и гетероаренов для получения планарно хиральных азинилметаллоценов (*P,N*-лигандов для асимметрического синтеза), а также *N*-ариламиногетероциклов и 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азинов – потенциальных биологически активных соединений. Полученные азинилферроцены проявили высокую каталитическую активность в реакциях аллильного замещения (*er* >99:1), [3+2]-циклоприсоединения (*er* до 98:2), восстановления кетонов (*er* >99:1) и присоединения диэтилцинка к бензальдегидам (*er* до 99:1).

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе. Установление состава и структуры соединений осуществлены с использованием данных спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, двумерных корреляций, масс-спектрометрии, элементного, электрохимического и рентгеноструктурного анализа, поляриметрии, ВЭЖХ, а также сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ), в том числе на неподвижных хиральных фазах.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на приборах в Центре коллективного пользования УрФУ, а также в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП "САОС") Института органического синтеза УрО РАН.

На защиту выносятся следующие результаты исследований:

Сравнение окислительных кросс-сочетаний двух типов в системах «A+B+окислитель»: а) окислительное сочетание литийметаллоценов с азинами (высокоактивированные партнеры); б) окислительное сочетание аренов с аминазинами (низкоактивированные партнеры).

1. Метод синтеза планарно хиральных 1-(гетарил)-2-(α -(*R*)-дифенилфосфиноэтил)ферроценов, (*S*_{Mn},*S*)-[2-(хинолин-2-ил)-цимантрен-1-ил]-*p*-

толилсульфоксида и [2-(2-гетарил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфинов - *N,P*-лигандов для асимметрического синтеза.

2. Метод окислительного кросс-дегидрогенизационного сочетания ариламинов с аренами в присутствии гипервалентного иода (III).

3. Новый подход к синтезу 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азинов в присутствии гипервалентного иода (III).

4. Каталитические свойства полученных *N,P*-лигандов в реакциях аллильного замещения, [3+2]-циклоприсоединения, восстановления кетонов и присоединения диэтилцинка к бензальдегидам.

Личный вклад автора. Диссертант принимал непосредственное участие в анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментов, а также в анализе и интерпретации полученных результатов, написании и оформлении публикаций по результатам исследования, а также в выступлениях на конференциях.

Апробация работы. Результаты проведенных исследований представлены в докладах на Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), 2nd International Symposium on C-H Activation (Rennes, France, 2014), International congress on heterocyclic chemistry «Kost-2015» (Москва, 2015), Зимней конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (Красновидово, 2016), Dombay Organic Conference Cluster «DOCC-2016» (Домбай, 2016), IX Научно-практической конференции «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Сочи, 2017), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, 2018).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-8922.2016.3), Государственного задания Минобрнауки России (4.6351.2017/8.9), Российского научного фонда (проект 14-13-01177), проектов РФФИ (проекты 16-33-00554, 16-03-00958, 18-33-00927).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в российских и международных рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, 22 тезиса докладов на международных и российских конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, включая введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы. Диссертация содержит 41 схему, 19 таблиц, 28 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 154 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении сформулированы актуальность исследования, его цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы. Литературный обзор (глава 1) посвящен CDC процессам в синтезе биариллов и бигетероариллов. Во второй главе (обсуждение результатов) приведен синтез азинилметаллоценов, *N*-ариламиногетероциклов, 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азинов и исследование каталитических свойств полученных азинилферроценов. В экспериментальной части (глава 3) содержится описание методик проведения синтезов, физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

Глава 2 Обсуждение результатов*

2.1 Окислительные кросс-дегидрогенизационные сочетания (S_N^H реакции) хиральных литийметаллоценов с азинами

Гетероаннулярно дизамещенные производные ферроцена входят в перечень лигандных систем, имеющих особое значение в области асимметрического синтеза. Среди планарно хиральных производных металлоценов известно множество *P,S*-, *P,O*-, *P,P*- и *P,N*-бидентатных лигандов с вариативным сочетанием центральной и планарной хиральности, большая часть из них являются коммерчески доступными соединениями («Walphos», «Josiphos», «Naud» и др.).

Для получения планарно хиральных металлоценов в качестве исходных чаще всего используются вещества с уже введенными асимметрическими фрагментами в боковой цепи. Самым распространенным методом для построения лигандов асимметрического синтеза такого типа являются катализируемые палладием сочетания галогеназинов с цинкпроизводными металлоценов. Некатализируемые переходными металлами (*metal-free*) S_N^H кросс-сочетания для получения хиральных лигандов в рядах ферроцена и цимантрена до наших работ не использовались. Привлекательным в этом подходе, кроме соответствия требованиям PASE, является и то, что производные металлоценов гладко и стереоселективно литируются (благодаря CIPЕ эффекту).

В настоящем разделе нами было проведено сравнение двух основных подходов: катализируемого палладием кросс-сочетания по Негиши (Метод А) и нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H реакции) (Метод Б).

2.1.1 Синтез планарно хиральных [2-(2-гетарил)-ферроцен-1-ил]-дифенилфосфинов

Соединения **5a,б** были получены из цинковой соли (*S*)-ферроценил-*p*-толилсульфоксида **3** по реакции Pd-катализируемого кросс-сочетания с

* Выражаю искреннюю признательность к.х.н. А.А. Мусихиной за помощь при выполнении исследований по разделам 2.1 и 2.2.

галогеназинами **4a,b** (Метод А, схема 1) или из литиевой соли (*S*)-ферроценил-*p*-толилсульфоксида **2** по реакции нуклеофильного замещения водорода в азинах **6a,b** (Метод Б, схема 1).

Обмен сульфоксидной группы в **5a,b** на литий и последующее взаимодействие с $\text{PPh}_2\text{Cl}\cdot\text{BH}_3$ **8** позволило получить бидентатные лиганды *P,N*-типа **9a,b**. Борановая защита в этих соединениях была удалена непосредственно перед использованием лиганда в реакциях асимметрического синтеза при обработке диэтиламиноом до соединений **10** (Схема 1).

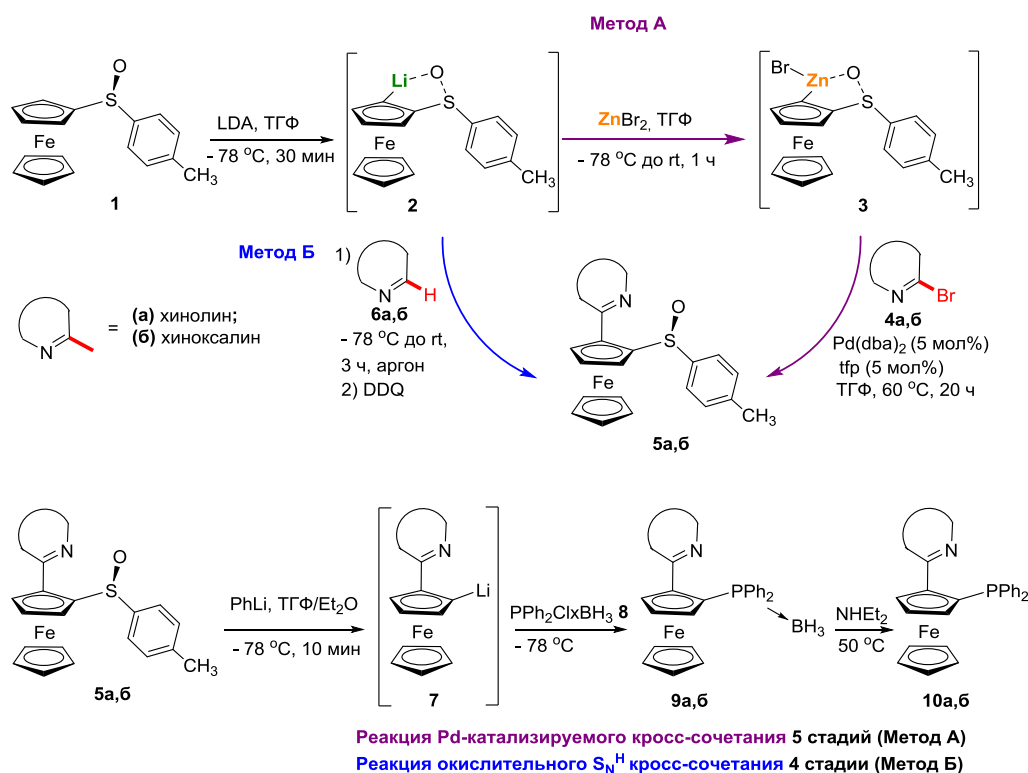


Схема 1

Суммарный выход борановых комплексов **9** в зависимости от выбранного метода продемонстрирован в таблице 1.

Таблица 1 – Общий выход соединений **9a,b**

	Реакции кросс-сочетания по Негиши, общий выход, % (соотношение стереоизомеров, %)	S _N ^H реакции, общий выход, % (соотношение стереоизомеров, %)
9a	30 (98:2 <i>er</i>)	58 (>99:1 <i>er</i>)
9b	40 (74:26 <i>er</i>)	51 (74:26 <i>er</i>)

Для окисления дигидросоединений **Б** до продуктов **5** (Схема 2) были применены окислители, обычно используемые в окислительных S_N^H кросс-сочетаниях, а именно: DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон), церий(IV) аммоний нитрат, MnO₂ и гексацианоферрат(III) калия (Табл. 2).

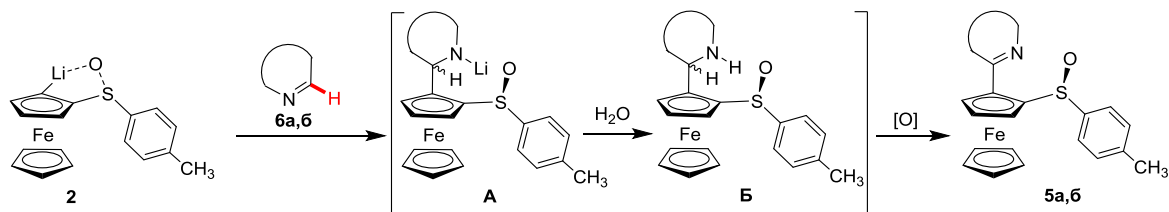


Схема 2

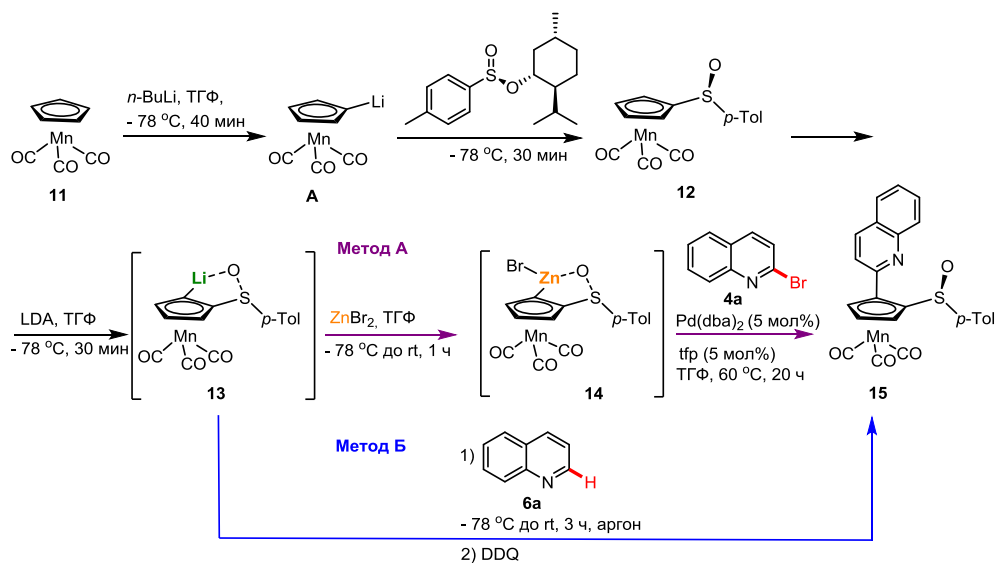
Установлено, что использование DDQ для окисления интермедиата **Б** является наиболее эффективным (выход 80%), применение других окислителей ведет к более низкому выходу **5a**.

Таблица 2 – Подбор оптимального окислительного реагента для стадии окисления σ^H -аддуктов **Б** до соединения **5a**

	Выход продукта 5a , %
Кислород воздуха	70
DDQ	80
PIDA	7
Церий(IV) аммоний нитрат	16
PbO ₂	Следовые количества
MnO ₂	Следовые количества
Гексацианоферрат(III) калия	Следовые количества

2.1.2 Синтез планарно хирального (*S*_{Mn},*S*)-[2-(хинолин-2-ил)-цимантрен-1-ил]-*p*-толилсульфоксида

Разработанные для соединений ряда ферроцена способы были применены и в синтезе хиральных производных цимантрена. Так, (*S*)-цимантренил-*p*-толилсульфоксид **12** был получен путем литиирования цимантрена **11** *n*-BuLi в ТГФ и последующей реакцией с (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментил-(*S*)-*p*-толуолсульфинатом. Цимантренилсульфоксид **12**, подобно ферроценилсульфоксиду **1**, вступает в реакцию селективного 1,2-литоирования с LDA с образованием интермедиата **13** (Схема 3).



Реакция Pd-катализируемого кросс-сочетания 50% (*dr* = 84:16)
 Реакция окислительного S_N^H кросс-сочетания 45% (*dr* = 96:4)

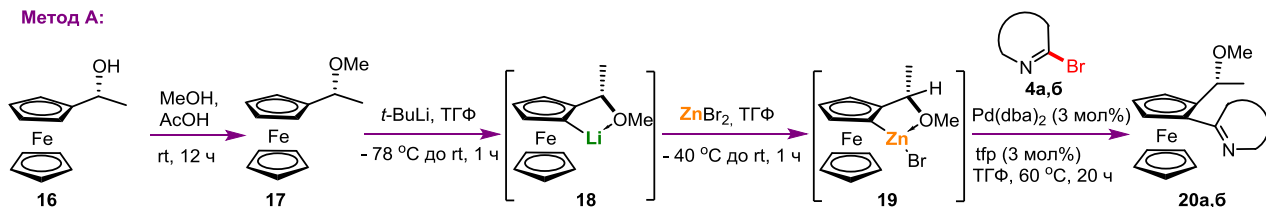
Схема 3

Соединение **15** было получено двумя способами. Традиционной конденсацией Негиши было проведено сочетание цинкбромид **14** с бромхинолином **4a** в присутствии Pd-катализатора. В результате продукт **15** был получен с выходом 50% и $dr = 84:16\%$ (Схема 3, метод А). Аналогичные S_N^H превращения в хинолине **6a** с использованием литийцимантрена **13** как нуклеофильного агента также приводят к образованию (S_{Mn},S) -[2-(хинолин-2-ил)-цимантрен-1-ил]-*p*-толилсульфоксида **15** (Схема 3, метод Б). После обработки реакционной массы DDQ при помощи колоночной хроматографии был выделен продукт реакции **15** с выходом 45%, $dr = 96:4$.

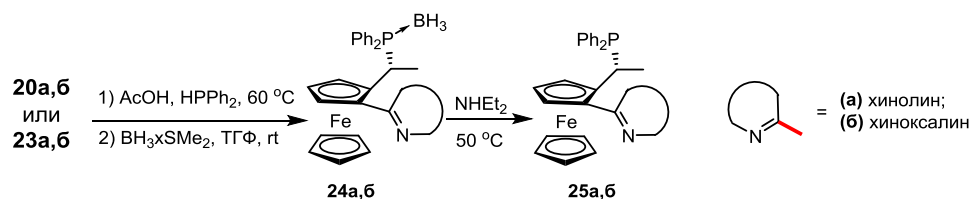
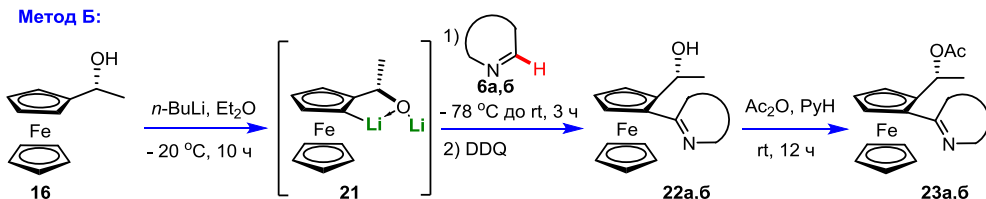
2.1.3 Синтез планарно хиральных (R_{Fc}) -1-(гетарил)-2-(α -(*R*)-дифенилфосфиноэтил)ферроценов

Описанные для сульфоксидов **1** и **12** методы были применены и в синтезе хиральных лигандов на основе α -гидроксиэтилферроцена **16**. Так, основными подходами для получения лигандов **20** и **23** были катализируемое палладием кросс-сочетание α -метоксиэтилферроцена **17** с галогеназинами **4a,б** (Метод А, схема 4) и S_N^H -реакции α -гидроксиэтилферроцена **16** с азинами **6a,б** (Метод Б, схема 4). Замена гидроксильной группы в эфирах **20** и **23** на дифенилфосфиновый фрагмент была осуществлена по стандартной процедуре (Схема 4). Борановая защита снималась непосредственно перед использованием лиганда **24** в реакциях асимметрического синтеза при обработке диэтиламинном.

Метод А:



Метод Б:



Реакция Pd-катализируемого кросс-сочетания 5 стадий (Метод А)

Реакция окислительного S_N^H кросс-сочетания 4 стадии (Метод Б)

Схема 4

Суммарный выход борановых комплексов **24** в зависимости от выбранного метода приведен в таблице 3.

Таблица 3 – Общий выход соединений **24а,б**

	Реакции кросс-сочетания по Негиши, общий выход, % (соотношение стереоизомеров, %)	S _N ^H реакции, общий выход, % (соотношение стереоизомеров, %)
24а	26 (50:50 <i>er</i>)	78 (>99:1 <i>er</i>)
24б	23 (60:40 <i>er</i>)	75 (60:40 <i>er</i>)

Оптическая чистота всех полученных 1,2-дизамещенных гетарилферроценов определена при помощи ВЭЖХ. Впервые для определения соотношения стереоизомеров в практике для планарно хиральных металлоценов был использован метод сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) на колонке с неподвижной хиральной фазой Chiralcel OD-H. Как известно, стандартный ВЭЖХ анализ обладает рядом недостатков (наличие небольших количеств воды в растворителях, большое время установления равновесия, невозможность использования градиентных методик, большое количество отходов, низкая растворяющая способность доступных элюентов), что в некоторых случаях может привести к деструкции исследуемого вещества. СФХ анализ лишен этих недостатков за счет использования в качестве основной подвижной фазы CO₂ в сверхкритическом или субкритическом состоянии.

Цимантренильные производные (*S*)-цимантренил-*p*-толилсульфоксид **12** и (*S*_{Mn},*S*)-[2-(хинолин-2-ил)-цимантрен-1-ил]-*p*-толилсульфоксид **15** оказались неустойчивыми при проведении ВЭЖХ анализа (подвергались деструкции на колонке), поэтому определение их оптической чистоты было осуществлено СФХ методом.

Таким образом, при сравнении двух методов синтеза хиральных лигандов с участием (*S*)-металлоценилсульфоксидов ((*S*)-ферроценилсульфоксид **1** и (*S*)-цимантренилсульфоксид **12**), а также α-гидроксиэтилферроцена (**16**) было установлено, что реакции окислительных S_N^H кросс-сочетаний имеют превосходство перед реакциями Pd-катализируемого кросс-сочетания за счет:

- отсутствия Pd-катализаторов;
- ухода от предфункционализации азинов;
- сокращения числа стадий синтеза (исключается стадия трансметаллирования);
- легкости выделения и очистки продуктов;
- больших выходов и селективности процесса.

2.2 Исследование каталитических свойств хиральных гетарилферроценов

Известно, что большое число физиологически активных веществ являются хиральными. Зачастую терапевтическое действие оказывает лишь один из стереоизомеров, в то время как второй может быть не только неактивным балластом, но и токсичным. Поэтому традиционные подходы к синтезу лекарственных средств в виде скалемических смесей становятся неприемлемыми.

Перспективным подходом к синтезу энантиомерно обогащенных форм веществ является катализ с применением хиральных лигандов (B. V. Rokade, P. J. Guiry, ACS Catal. 2018, 8, 624). Фрагмент 1,2-дизамещенного металлоцена входит в перечень лигандных систем, широко использующихся в асимметрическом синтезе. В настоящем разделе описанные в п. 2.1 хиральные *P,N*-лиганды были применены в модельных реакциях: Pd-катализируемом аллильном замещении (раздел 2.2.1), Ru-катализируемом восстановлении кетонов (раздел 2.2.2), [3+2]-циклоприсоединения иминов с малеимидами (раздел 2.2.3), реакции присоединения диэтилцинка к альдегидам (раздел 2.2.4).

2.2.1 Лиганды **10a** и **25a** в Pd-катализируемой реакции аллильного замещения

Реакция аллильного замещения 1,3-дифенил-2-пропиенилацетата **26** с диэтилмалонатом проводили в присутствии лигандов **10a** и **25a**, 2 экв. *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамида (*N,O*-БСА) и 4.7 мол% KOAc в различных растворителях (ТГФ, толуол, CH₂Cl₂) (Схема 5).

Каталитический комплекс был синтезирован *in situ* из димера аллилпалладийхлорида(II) и лиганда **10a** или **25a** в соотношении 1:2. Их строение подтверждено при помощи ЯМР спектроскопии. Необходимо отметить, что в отсутствие хиральных лигандов диэтил-2-(1,3-дифенилаллил)малонат образовывался в виде рацемической смеси.

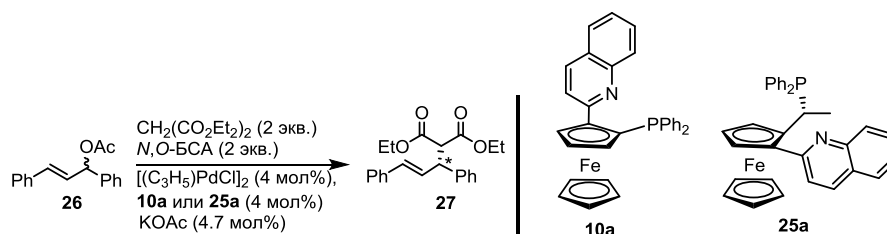


Схема 5

Таблица 4 – Влияние растворителей на селективность и выход реакции аллильного алкилирования

	Лиганд	Растворитель	Выход (%)	Соотношение стереоизомеров <i>er</i> , (%)
1	10a	Толуол	99	97:3
2		CH ₂ Cl ₂	99	> 99:1
3		ТГФ	85	96:4
4	25a	Толуол	99	97:3
5		CH ₂ Cl ₂	99	98:2
6		ТГФ	45	> 99:1

В таблице 4 показано влияние растворителей на селективность реакции. Высокая селективность (*S*)-диэтил-2-(1,3-дифенилаллил)малоната **27** была получена в CH₂Cl₂ (при использовании **10a**) и ТГФ (при использовании **25a**).

2.2.2 Лиганды **10a** и **25a** в Ru-катализируемой реакции восстановления кетонов

В данном разделе каталитическая активность лиганда **10a** в виде комплекса с рутением была продемонстрирована на примере восстановления ацетофенона **28a** (Схема 6). Согласно стандартной методике реакцию проводили в дегазированном *i*-PrOH в присутствии 2 мол% *t*-BuOK и 0.5 мол% комплекса **10a**/[RuCl₂(PPh₃)₃] в инертной атмосфере в течение 20 ч при комнатной температуре. Комплекс **10a** с [RuCl₂(PPh₃)₃] был получен предварительно при перемешивании в толуоле в течение 10 мин при комнатной температуре. Строение **10a**/[RuCl₂(PPh₃)₃] было подтверждено при помощи данных ЯМР спектроскопии.

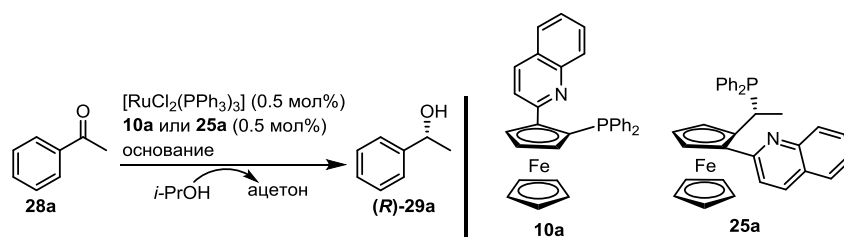


Схема 6

(*R*)-1-Фенилэтанол **29a** был выделен при помощи колоночной хроматографии на SiO₂ с выходом 20% и селективностью более 99% (Табл. 5, строка 2). Была осуществлена оптимизация условий реакции: выбор основания, его количества, температуры и времени выдержки (Табл. 5).

Реакцию в присутствии комплекса **25a**/[RuCl₂(PPh₃)₃] проводили в подобранных условиях, в этом случае селективность (*R*)-1-фенилэтанола **29a** составила более 99%, а выход - 53% (Табл. 5, строка 10).

Таблица 5 – Подбор оптимальных условий Ru-катализируемой реакции восстановления ацетофенона **28a**

	Лиганд	T, °C	Основание	Загрузка основания, мол%	Время выдержки, ч	Выход продукта 29a , %	Соотношение стереоизомеров <i>er</i> , % ¹
1	-	rt	<i>t</i> -BuOK	2	48	30	1:1
2	10a	rt	<i>t</i> -BuOK	2	48	20 ²	> 99:1
3	10a	rt	DMAP	2	48	-	-
4	10a	rt	NaH	2	48	11 ³	> 99:1
5	10a	rt	Et ₃ N	20	72	2 ³	> 99:1
6	10a	80	Et ₃ N	20	20	40 ³	> 99:1
7	10a	80	<i>t</i> -BuOK	20	20	98 ³	> 99:1
8	10a	80	<i>t</i> -BuOK	10	20	97 ³	> 99:1
9	10a	80	<i>t</i> -BuOK	2	20	96 ³	> 99:1
10	25a	80	<i>t</i> -BuOK	20	20	53 ³	> 99:1

¹Оптическая чистота продуктов была подтверждена при помощи СФХ анализа на колонке с неподвижной хиральной фазой Lux Amulose-2. ²Продукт был выделен при помощи колоночной хроматографии на SiO₂.

³Выход определен по данным ЯМР спектроскопии реакционной массы.

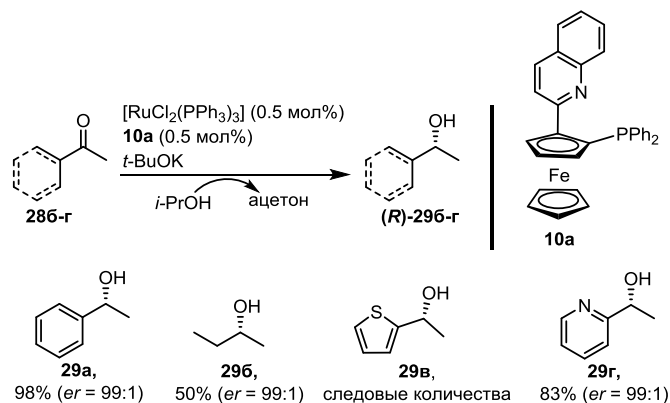


Схема 7

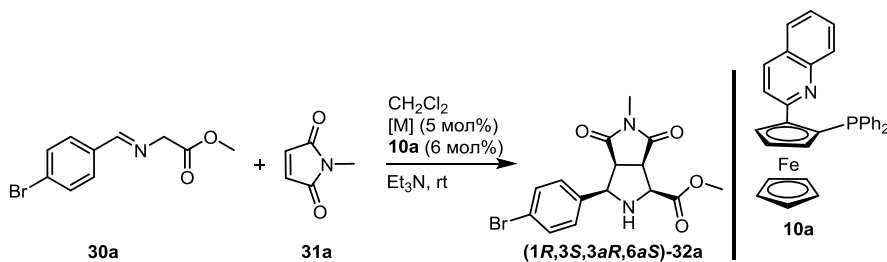
В реакцию селективного восстановления были введены 2-ацетилпиридин, 2-ацетилтиофен и метилэтилкетон (Схема 7).

Необходимо отметить, что (*R*)-1-(тиофен-2-ил)этан-1-ол **29в** был выделен в следовых количествах, возможно, это объясняется его нестабильностью. В то же время, восстановление 2-ацетилпиридина **28г** приводит к продукту **29г** с высоким выходом и селективностью.

2.2.3 Лиганды **10a** и **25a** в реакции [3+2]-циклоприсоединения

Лиганд **10a**, проявивший высокую каталитическую активность в разделах 2.2.1 и 2.2.2, был применен нами в реакциях [3+2]-циклоприсоединения. Реакция была проведена в присутствии комплекса лиганда **10a** с тетрафторборатом (тетраацетонитрил)меди(I), соотношение энантиомеров в этом случае не превышало 76:24, а выход реакции 45% (Табл. 6).

Таблица 6. – Металл-катализируемое асимметрическое [3+2]-циклоприсоединение метилового эфира *N*-(4-бромбензилиден)глицина **30a** с *N*-метилмалеимидом **31a**



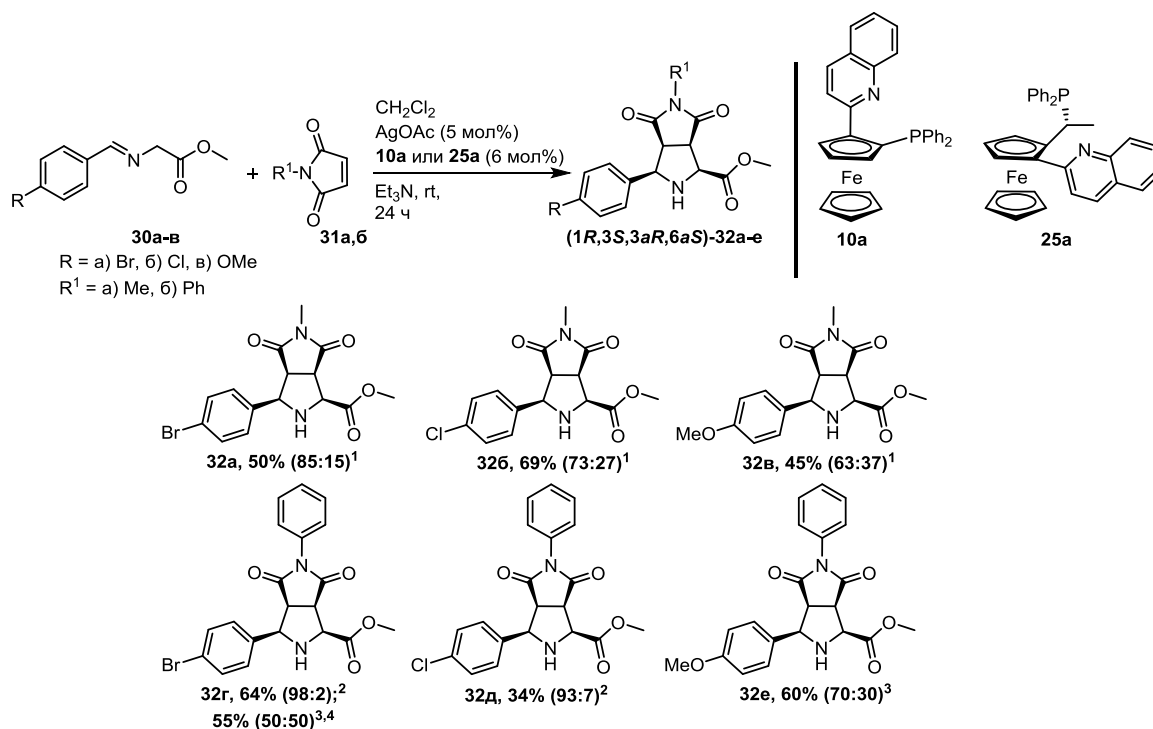
	Лиганд	[M]	Выход продукта 32a , %	<i>er</i> , %
1	-	$Cu(CH_3CN)_4BF_4$	81	50:50
2	10a	$Cu(CH_3CN)_4BF_4$	45	76:24
3	10a	AgF	58	60:40
4	10a	AgOAc	50	85:15

Для повышения селективности и выхода целевых продуктов в представленных превращениях в качестве катализаторов были использованы комплексы AgF и AgOAc с **10a** (Табл. 6, строки 3 и 4). Высокая энантиоселективность (*er* = 85:15) при выходе в 50% была получена в присутствии комплекса **10a**/AgOAc. Комплекс был получен

перемешиванием **10a** с AgOAc в хлористом метиле в течение 15 мин при комнатной температуре. Строение комплекса **10a**/AgOAc было подтверждено данными ЯМР спектроскопии.

Было выявлено, что оптимальными условиями проведения реакции являются: применение AgOAc (5 мол%), комнатная температура и CH₂Cl₂.

Для исследования влияния природы заместителей на выход продуктов реакции и селективность были использованы иминоэфиры **30**. Так, присоединение метилового эфира (*E*)-2-((4-бромфенил)имино)уксусной кислоты **30a** и метилового эфира (*E*)-2-((4-хлорфенил)имино)уксусной кислоты **30б** к *N*-метилмалеимиду **31a** приводило к образованию продуктов **32a** и **32б** с выходами 50% и 69% соответственно (Схема 8). Продукты **32г** и **32д** в аналогичной реакции **30a** и **30б** с *N*-фенилмалеимидом **31б** образовывались с выходами 64% и 34%, а энантиомерное соотношение в этом случае составило 98:2 и 93:7 соответственно (Схема 8). Использование метилового эфира (*E*)-2-((4-метоксифенил)имино)уксусной кислоты **30в** приводит к метилому эфиру (*1R,3S,3aR,6aS*)-3-(4-метоксифенил)-5-метил-4,6-диоксооктагидропиррол[3,4-*c*]пиррол-1-карбоновой кислоты **32в** с выходом 45% и *er* = 63:37. Его структурный аналог (*1R,3S,3aR,6aS*)-**32e** был получен с выходом 60% и *er* = 70:30.



1. Энантиомерное соотношение было определено при помощи ВЭЖХ на колонке с неподвижной хиральной фазой Chiralpak AD; 2. Энантиомерное соотношение было определено при помощи ВЭЖХ на колонке с неподвижной хиральной фазой Chiralcel OD-H; 3. Соотношение энантиомеров было определено при помощи СФХ на колонке с неподвижной хиральной фазой Chiralcel OD-H; 4. Использование комплекса **25a**/AgOAc.

Схема 8

При использовании в реакции циклоприсоединения комплекса 1-(хинолинил)-2-(α -(*R*)-дифенилфосфиноэтил)ферроцена **25a**/AgOAc метиловый эфир (*1R,3S,3aR,6aS*)-3-(4-бромфенил)-4,6-диоксо-5-фенилоктагидропиррол[3,4-*c*]пиррол-1-карбоновой

кислоты **32г** был выделен в чистом виде с выходом 55%, но в виде рацемической смеси (Схема 8).

2.2.4 Лиганд **22а** в реакции присоединения диэтилцинка к альдегидам

В реакциях асимметрического присоединения диэтилцинка к альдегидам и кетонам в качестве лигандов часто используются 1,2-дизамещенные ферроцениламиноспирты. Поэтому ставший доступным (R_{Fc})-1-(хинолин-2-ил)-2-(α -(R)-гидроксиэтил)ферроцен **22а** был использован в качестве лиганда в этих превращениях.

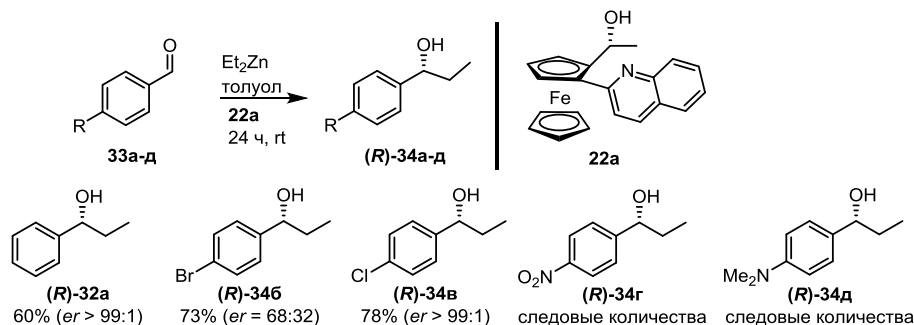


Схема 9

Присоединение диэтилцинка к бензальдегиду **33а** проводили в толуоле при 0 °С. Реакция проходила за 12 ч, продукт **34а** был получен с выходом 30% и селективностью более 99% (Схема 9). В случае проведения реакции при комнатной температуре через 24 ч (R)-1-фенилпропан-1-ол **34а** был выделен с выходом 60%. Введение атома галогена в 4 положение бензальдегида ведет к образованию продуктов **34б** и **34в** с выходами 73% и 78% соответственно. При этом селективность (R)-1-(4-бромфенил)пропан-1-ола **34б** составила 68:32, в то время как хлорпроизводное **34в** было получено с селективностью $>99\%$. В случае 4-нитробензальдегида **33г** и 4-диметилбензальдегида **33д** продукты удалось выделить только в следовых количествах.

Оптическая чистота продуктов **27**, **29**, **32** и **34** определена при помощи ВЭЖХ и СФХ анализов на колонках с неподвижными хиральными фазами (Chiralcel OD-H и Lux Amylose-2).

Таким образом, ферроценовые лиганды **10а**, **22а** и **25а** могут быть уверенно рекомендованы для использования в реакциях асимметрического синтеза (аллильное замещение, восстановление кетонов, [3+2]-циклоприсоединение иминов к малеидам и присоединение диэтилцинка к альдегидам). Были получены данные по выходам и энантиомерной обогатенности продуктов реакций. Синтезированные лиганды (S_{Fc})-[2-(2-хинолин-2-ил)-ферроцен-1-ил]дифенилфосфин **10а** и (R_{Fc})-1-(хинолин-2-ил)-2-(α -(R)-дифенилфосфиноэтил)ферроцен **25а** проявили более высокую активность, чем подобные коммерчески доступные ферроценовые лиганды.

2.3 Окислительные ОСДС превращения в аренах и гетероаренах под действием гипервалентного иода(III)

В настоящем разделе рассмотрены окислительные кросс-дегидрогенизационные сочетания (ОСДС) низкоактивных реакционных партнеров, таких как аминопиридины (и их производные), с одной стороны, и аренов – с другой.

Налицо заметные признаки родства этих реакций с превращениями азинов, рассмотренными в разделе 2.1. В обоих случаях регистрируется:

- кросс-сочетание, сопровождающееся дегидрированием партнеров;
- реакциям сочетания сопутствуют редокс-процессы под действием внешнего окислителя;
- в том и другом варианте реакция не идет в отсутствие окислителя.

В то же время есть существенные различия. В первом случае (раздел 2.1) идут взаимодействия азинов с высокоактивированными металлоорганическими соединениями – Li-ферроценил или Li-цимантренил (дипольные моменты литийорганических реагентов составляют 6-9.5 D). В данном разделе – это система низкоактивированных партнеров – аминоазинов и аренов (дипольные моменты азинов и аренов 0.2-2.30 D), слабо активированных к гетеролитическим процессам.

За последние десятилетия для высокоактивированных партнеров достоверно установлен ступенчатый механизм, включающий образование аддуктов на первой стадии и их окисление на второй [так называемый механизм $S_N^H(AO)$]. Что касается систем низкоактивированных партнеров, то механизм их сочетания до сих пор остается не выясненным, существуют лишь предположения. Известно, что активация реакционных партнеров с точки зрения их поляризации (поляризуемости) влияет крайне благоприятно на протекание реакции даже в системах, отнесенных к низкоактивированным. Что же касается ситуаций, в которых разница поляризационных характеристик партнеров невелика, то отсутствие активирующих факторов, равносильно запрету на взаимодействие.

На сегодняшний день в литературе мало экспериментальных данных относительно механизма ОСДС взаимодействий с участием использованного в данной работе окислителя – гипервалентного иода(III). Приведенные в литературе DFT расчеты свидетельствуют о том, что реакции С-Н аминирования, вероятно, проходят по механизму, представленному на схеме 10. В этом случае соединения I^{III} проявляют дуализм. В начале реакции за счет лигандного обмена с аминопиридином **35** образуют комплекс **A**, который при отщеплении CH_3COO^- переходит в структуру **B**. Далее формируется трехцентровый комплекс **B** (Схема 10). При этом иодпроизводное выполняет и роль окислителя, обуславливая дегидрирование в трехкомпонентном комплексе **B** и наведение С-Н связи в продуктах **37**. В результате сам гипервалентный иод превращается PhI .

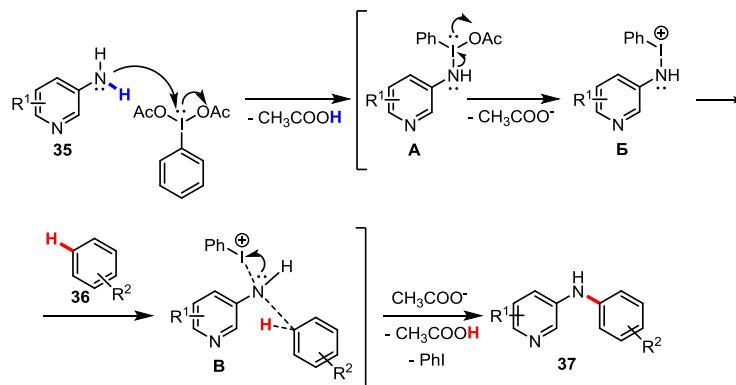


Схема 10

В рамках данной диссертационной работы не удалось провести детального изучения механизма исследуемых в настоящем разделе систем. В то же время, анализируя ЯМР спектры реакционной смеси, мы установили, что в таких реакционных парах как 3-аминопиридин **35a** и мезитилен **36a** не обнаруживаются признаки взаимодействия в отсутствие окислителей. При проведении реакции 3-аминопиридина **35a** с мезитиленом **36a** в электрохимической ячейке нами был зафиксирован потенциал окисления только для 3-аминопиридина **35a**, который составил $E_{Ox} = 0.88V$. Что касается мезитилена, то в этих условиях он не окисляется. Применение других окислителей (DDQ, церий(IV) аммоний нитрат, PbO₂, MnO₂ и гексацианоферрат(III) калия смотри раздел 2.1) оказалось безрезультативным. В тоже время использование PIDA обеспечило выходы продуктов от удовлетворительных до отличных 28-97%.

Обсуждая проблему подбора окислителя в ОСДС процессах, следует напомнить, что применение PIDA для высокополяризованных партнеров давало выход ОСДС продуктов не более 7% (Табл. 2, с. 10).

2.3.1 Окислительное кросс-дегидрагенизационное сочетание аренов с аминами[†]

В этом разделе приведены экспериментальные данные об окислительных кросс-дегидрагенизационных сочетаниях аренов с аминами, которые открывают доступ к обширным рядам новых биариллов и бигетероариллов, в том числе и к биологически активным.

Производные аминогетероаренов представляют интерес для медицинской и ветеринарной практики. Например, флуниксин (нестероидное, противовоспалительное средство для животных), пимазертиб (потенциальный противоопухолевый препарат) и ингибиторы мутированного гена серин/треонинкиназы B-Raf (Рис. 1).

[†] Выражаю искреннюю признательность доктору А.П. Антончику (Институт молекулярной физиологии Макса Планка, Дортмунд, Германия) за помощь при выполнении исследований по разделу 2.3.1.

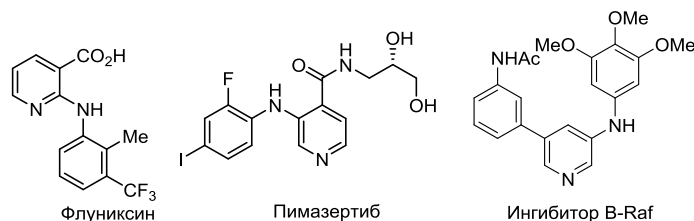


Рис. 1

Отсутствие убедительных экспериментальных данных о механизме представленных превращений заставляет прибегнуть к принципу, который Р. Хьюзген называл «малыми шагами аналогий». Он сводится к накоплению экспериментальных фактов путем изменения структуры реагентов, введением различных группировок.

Было установлено, что 3-аминопиридин **35** взаимодействует только с активированными электронодонорными группировками аренами **36** в присутствии стехиометрических количеств (диацетокси)иодбензола (PIDA) при комнатной температуре. Реакция проводилась в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (HFIP). Продукты аминарилирования **37** были получены с выходами 28-97% (Схема 11).

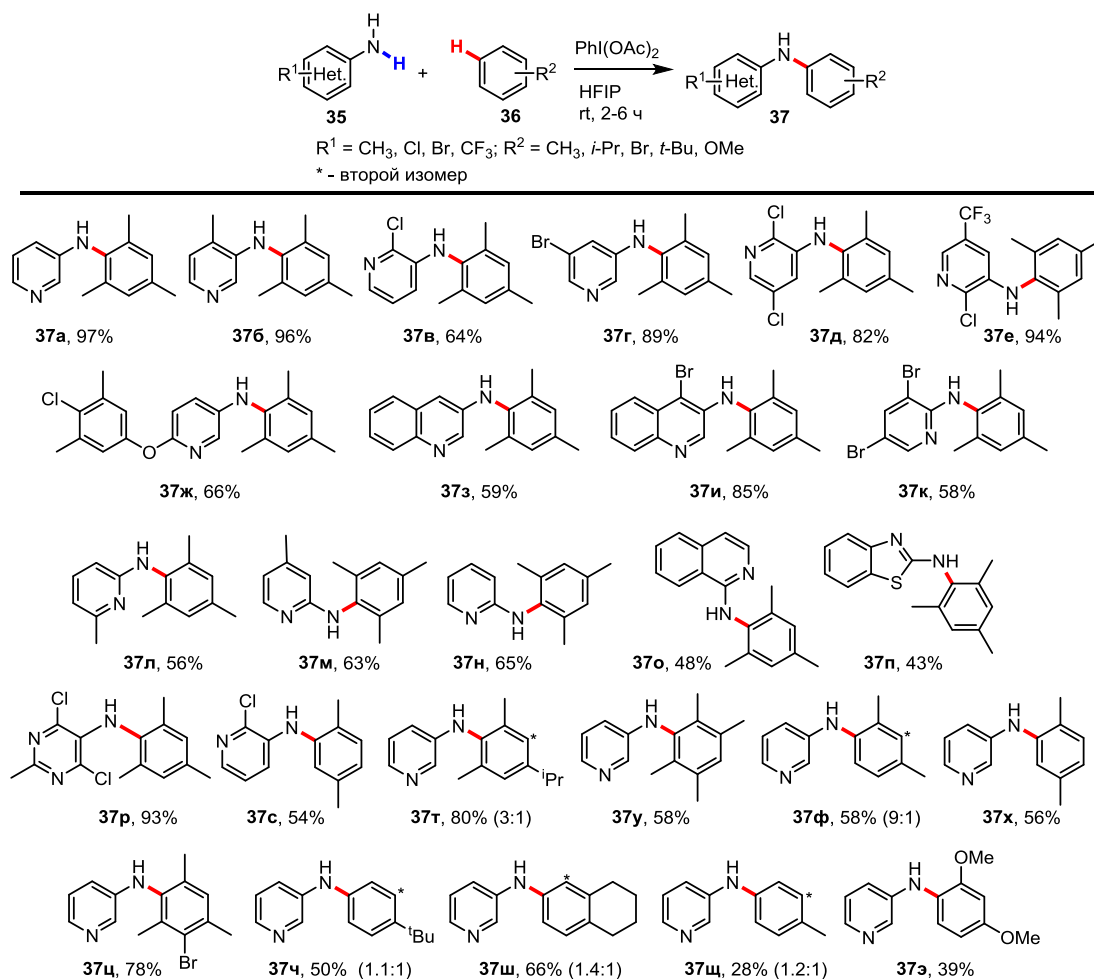


Схема 11

Оптимизация условий (выбор растворителя, иодного реагента) для C-N сочетания была проведена на примере реакции 3-аминопиридина **35а** с мезитилоном

36a. Продукт аминогетероарилирования **37a** был получен в подобранных условиях с выходом 97%.

Показано, что 3-аминохинолин и 2-аминогетероциклы также вступают в реакцию с представленными субстратами, но с меньшими выходами продуктов **37з,и** и **37к-п** (59-85% и 43-65% соответственно) (Схема 11). В то же время 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-амин вступает в реакцию с мезитилом с образованием продукта **37р** с выходом 93%. Наличие донорных (**37б,ж**) или акцепторных (**37в-е**) заместителей в 3-аминопиридине несущественно влияет на выход продуктов реакции, соединения **37а-ж** были выделены с выходами 66-97% (Схема 11).

В свою очередь, варьирование алкильных заместителей в структуре арена приводит к образованию продуктов **37с-х,ч-э** с выходами от удовлетворительных до хороших (28-80%). Присутствие атома брома наряду с метильными заместителями в структуре арена позволяет получить продукт **37ц** с выходом 78%.

На примере 3-аминопиридинов **35** была продемонстрирована возможность проведения реакции аминирования с использованием каталитических количеств иодбензола (25 мол%) в присутствии 5 экв. надуксусной кислоты для формирования PIDA *in situ* (Схема 12).

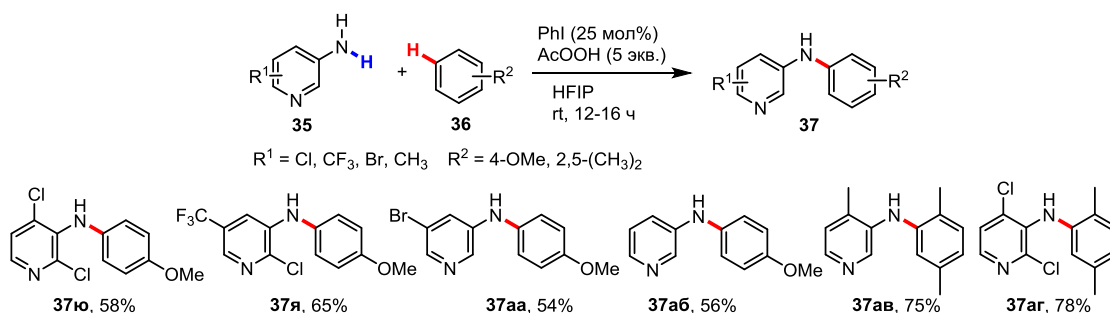


Схема 12

В данном случае наблюдалась аналогичная зависимость выходов продуктов аминирования от характера заместителей в 3-аминопиридине и арене. Введение в структуру 3-аминопиридина атомов хлора и трифторметильной группы приводит к увеличению выходов (**37ю,я**) относительно незамещенного 3-аминопиридина (**37аб**). Реакция бромпроизводного с анизолом идет с меньшим выходом (**37аа**, выход 54%). Введение метильной группы в 4 положение пиридинового фрагмента позволило получить *N*-(2,5-диметилфенил)-4-метилпиримидин-3-амин **37ав** в виде одного изомера с выходом 75%. А *p*-ксилол в этих условиях взаимодействует с 2,4-дихлорпиримидин-3-амином с выходом 78% (**37аг**) (Схема 12).

Необходимо отметить, что в этом случае реакция проходит по механизму, похожему на катализируемые металлами реакции кросс-сочетания и включает несколько последовательных стадий:

- 1) образование каталитических количеств PIDA,
- 2) лигандный обмен между 3-аминопиридином и PIDA,

- 3) окислительное сочетание,
- 4) выделение восстановленного иодбензола.

2.3.2 Окислительная CDC циклизация азинилгидразонов

Развитие методов CDC процессов с участием соединений гипервалентного иода открывает новые возможности для внутримолекулярных реакций С-Н активации. Это позволило разработать перспективные подходы к синтезу новых азолоазинов в мягких условиях.

В литературе известно множество примеров азолоазинов, проявляющих противотуберкулезные, антибактериальные и противовирусные свойства. Многие из них уже применяются на практике, например триазавирин (этиотропный противовирусный препарат), трапидил (лечение ишемической болезни сердца, заболеваний печени и почек) и филибувир (ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B HCV) (Рис. 2). Не менее интересными являются комплексы платины или рутения на основе азолоазинов. Такие соединения проявляют противораковую активность или обладают антипаразитарными свойствами.

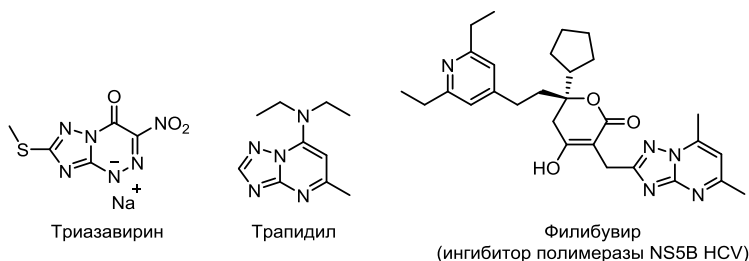


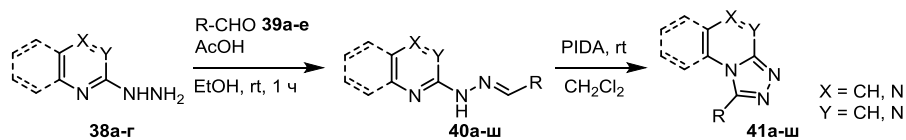
Рис. 2

Разработанные в разделе 2.3.1 методы были успешно использованы для проведения внутримолекулярной окислительной С-Н активации гетероциклических гидразонов. В результате были получены новые 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азины, содержащих в своей структуре как гетероциклические (тиофен, пиридин), так и металлоценовые (ферроцен, цимантрен) фрагменты (Табл. 7). В таблице 7 приведен ряд соединений **41а-ш**, которые были синтезированы для биоскрининга в качестве ингибиторов роста опухолевых клеток, а также для испытаний противовирусной активности.

Гетероциклические, а также металлоценосодержащие гидразоны **40а-ш** были получены конденсацией 2-гидразинилазинов **38а-г** с альдегидами **39а-е** в спирте в условиях кислого катализа (Табл. 7).

Было показано, что в присутствии соединений гипервалентного иода при комнатной температуре в CH_2Cl_2 легко протекает окислительная циклизация соединений **40а-ч**. Выходы продуктов **41а-ч** составили 60-90% (Табл. 7).

Таблица 7 – Окислительная циклизация 2-гидразинилазинов с альдегидами



	 82%	 82%	 70%	 64%	 70%	 50%
	 55%	 31%	 93%	 30%	 41%	 93%
	 52%	 98%	 50%	 42%	 62%	 61%
	 85%	 85%	 72%	 67%	 52%	 44%

¹Реакцию 2-гидразинпиридина **38** с соответствующим альдегидом **39** проводили при кипячении в *i*-PrOH в течение 1 ч. ²Реакцию окислительной циклизации проводили в присутствии 1.5 экв. PIDA.

В случае 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидинов оптимальным являлось использование *i*-PrOH в качестве растворителя, за исключением производных пиридина **40д,л** и цимантрена **40е,м**. Соединения **40д,е,л-п,с-х,ч,ш** были получены в EtOH при комнатной температуре (Табл. 7). Реакция окислительной циклизации производных **40а-ш** проводилась в присутствии PIDA в CH₂Cl₂ при комнатной температуре (Табл. 7).

Предполагаемый механизм реакции циклизации соединений **40** показан на схеме 13. На первой стадии происходит лигандный обмен PIDA с гидразонами **40**, в результате образуется аддукт **A** и отщепляется молекула уксусной кислоты. Последующее элиминирование иодбензола и протона приводит к образованию

интермедиата **Б**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием продуктов **41**.

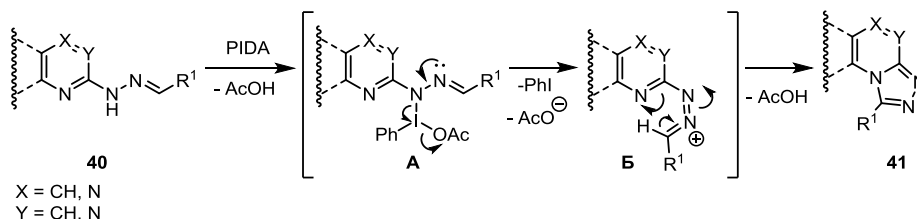


Схема 13

Молекулярная структура соединения **41д** была подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа (Рис. 3). Кристалл был получен при перекристаллизации из метанола.

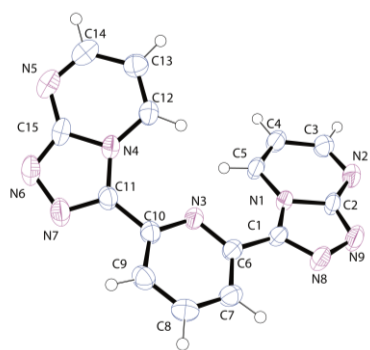


Рис. 3. Молекулярная структура **41д**

Производные **41а-ш** переданы в ФГБУН Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург для исследования их противоопухолевой активности.

Таким образом, было показано, что реакция внутримолекулярной окислительной CDC циклизации в присутствии гипервалентного иода(III) является удобным методом синтеза новых азолазинов, перспективных для биоскрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставляя результаты, полученные в разделе 2.3 по реакциям ОСДС при участии гипервалентного иода, с данными по окислительным S_N^H сочетаниям азинов и Li-металлоценов (раздел 2.1), а также используя литературные данные, можно сделать некоторые обобщающие выводы. Оба типа превращений имеют значительные черты сходства: и те, и другие ведут к дегидрогенизационному кросс-сочетанию партнеров при обязательном присутствии окислителя.

Особый характер имеет механизм реакций аминогетероарилрования алкилбензолов под действием I^{III} . В них осуществляется не прямой опосредованный процесс окисления интермедиата. Он связан с элиминированием PhI , уносящего пару электронов из промежуточного комплекса, а водород уходит в форме H^+ .

Трехцентровый переходный комплекс	Переходное состояние $S_N^H(AE)^{cine}$	Переходное состояние $S_N^H(AE)^{tele}$	Переходное состояние VS_NAr^H

A – легко уходящая вспомогательная группа; W – электроноакцепторная группа.

Это явление имеет явное сходство с так называемой «автоароматизацией» σ^H -аддуктов по элиминационному механизму $S_N^H(AE)$: *cine*-, *tele*- и викариозным замещениям. В этих случаях вспомогательная легко уходящая группа А, элиминируясь, также уносит пару электронов из промежуточного σ^H -аддукта, а водород отщепляется в виде протона.

В диссертационной работе были получены экспериментальные данные о взаимовлиянии окислителей и реакционных партнеров и на этой основе предложены методы окислительных CDC процессов:

- сочетание сильноактивированных литийметаллоценов с азинами с получением хиральных азинилметаллоценов (S_N^H реакции);
- взаимодействие слабоактивированных гетероариламинов с аренами в присутствии соединений гипервалентного иода (III);
- окислительная внутримолекулярная циклизация гетероциклических гидразонов до 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]азинов в присутствии соединений гипервалентного иода (III).

Кроме того, в работе продемонстрировано практическое применение предложенных методологий:

- *N,P*-азинилферроценовые лиганды показали высокую активность в реакциях асимметрического синтеза;
- азинилариламины могут быть использованы как исходные соединения в синтезе новых соединений перспективных для биоскрининга.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Полученные научные результаты и разработанные методы могут быть использованы для проведения OCDC процессов и в других гетероциклических системах. Представленные в работе хиральные азинилметаллоцены могут быть использованы в качестве лигандов в различного рода реакциях асимметрического синтеза. Синтезированные производные аминотетрааренов и азолазинов представляют интерес для исследования физиологической активности.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Serebrennikova, P. O.** Enantiomerically enriched 1,2-*P,N*-bidentate ferrocenyl ligands for 1,3-dipolar cycloaddition and transfer hydrogenation reactions / I. A. Utepova, **P. O. Serebrennikova**, M. S. Streltsova, A. A. Musikhina, T. G. Fedorchenko, O. N. Chupakhin, A. P. Antonchick // *Molecules*. – 2018. – 23. – P. 1311-1322, DOI: 10.3390/molecules23061311 (1.39 п.л./0.3 п.л.), (*Scopus, Web of Science*).

2. **Serebrennikova, P. O.** Hypervalent Iodine(III) in Direct Oxidative Amination of Arenes with Heteroaromatic Amines / S. Manna, **P. O. Serebrennikova**, I. A. Utepova,

A. P. Antonchick, O. N. Chupakhin // *Org. Lett.* - 2015. - 17. - P. 4588-4591, DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02320 (0.47 п.л./0.20 п.л.), (*Scopus, Web of Science*).

3. **Serebrennikova, P. O.** Two Approaches in the Synthesis of Planar Chiral Azinylferrocenes / I. A. Uteпова, O. N. Chupakhin, **P. O. Serebrennikova**, A. A. Musikhina, V. N. Charushin // *J. Org. Chem.* - 2014. - 79(18). - P. 8659-8667, DOI: 10.1021/jo5014299 (1.05 п.л./0.26 п.л.), (*Scopus, Web of Science*).

4. **Серебренникова, П. О.** Синтез хиральных ферроценилазинов. Кросс-сочетание по Негиши или S_N^H реакции? / А. А. Мусихина, И. А. Утепова, **П. О. Серебренникова**, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // *Журнал органической химии.* - 2013. - 49(8). - С. 1207-1210, УДК: 547.831.1+547-386, DOI: 10.1134/S1070428013080150 (0.47 п.л./0.10 п.л.), (*Scopus, Web of Science*).

Тезисы докладов и материалы конференции

5. **Серебренникова, П. О.** Синтез хиральных ферроценилазинов. Кросс-сочетание по Негиши или S_N^H реакции? / **П. О. Серебренникова**, И. А. Утепова, А. А. Мусихина, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // III Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений»: Тезисы докладов - Ставрополь, 2013. - С. 270 (0.12 п.л./0.07 п.л.).

6. **Serebrennikova, P. O.** Synthesis of enantiomerically enriched ferrocenylazines / I. A. Uteпова, **P. O. Serebrennikova**, A. A. Musikhina, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // 2nd International Symposium on C-H Activation: Book of abstracts - Rennes, 2014. - P-50 (0.12 п.л./0.07 п.л.).

7. **Serebrennikova, P. O.** Novel method of synthesis of planar chiral hetarylmetallocenes / I. A. Uteпова, A. A. Musikhina, **P. O. Serebrennikova**, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // International congress on heterocyclic chemistry «Kost-2015»: Тезисы докладов - Москва, 2015. - С. 128 (0.12 п.л./0.07 п.л.).

8. **Серебренникова, П. О.** N-арилирование aminoазиннов в присутствии гипервалентного иода(III) / **П. О. Серебренникова**, М. С. Стрельцова, С. Манна, И. А. Утепова, А. П. Антончик, О. Н. Чупахин // Зимняя конференция молодых ученых по органической химии «WSOC-2016»: Тезисы докладов - Красновидово, 2016. - С. 214 (0.12 п.л./0.07 п.л.).

9. **Серебренникова, П. О.** Определение оптической чистоты хиральных цимантронов методом сверхкритической флюидной хроматографии / И. А. Утепова, **П. О. Серебренникова**, А. А. Мусихина, М. С. Стрельцова, Л. Ш. Садретдинова, О. Н. Чупахин // IX Научно-практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации»: Тезисы докладов – Сочи, 2017. – С. 234-235 (0.23 п.л./0.15 п.л.).

10. **Серебренникова, П. О.** Окислительная дегидрагенизационная циклизация азинилгидразонов / **П. О. Серебренникова**, М. С. Стрельцова, С. В. Степаненко, И. А. Утепова, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин // V Всероссийская с международным

участием конференция по органической химии: Тезисы докладов – Владикавказ, 2018. – С. 464 (0.12 п.л./0.07 п.л.).

Автор выражает глубокую благодарность академику РАН В.Н. Чарушину за консультации, ценные советы и рекомендации; чл.-корр. РАН В.Л. Русинову, профессору Е.Н. Уломскому, профессору Г.В. Зырянову, всем сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии, кафедры технологии органического синтеза ХТИ УрФУ, сотрудникам Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН за всестороннюю помощь и поддержку в исследовании.