

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Вострухина Светлана Юрьевна

**КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ КОМПЛЕКСАМИ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ХЕКА И КАСКАДНЫЕ
ПРЕВРАЩЕНИЯ В СИНТЕЗЕ АЗАГЕТЕРО- И ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3 Органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель
доктор химических наук, доцент
Резников Александр Николаевич

Самара – 2026

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
1.1 Механизм внутримолекулярной реакции Хека, внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений	12
1.2 Синтез пятичленных карбо- и гетероциклов на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений	17
1.3 Синтез шестичленных гетероциклов на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений	45
1.4 Синтез семичленных гетероциклов на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений	60
1.5 Синтез гетероциклов средних размеров на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений	66
1.6 Использование восстановительной реакции Хека и каскадных превращений в синтезе природных и полициклических соединений	71
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	79
2.1 Хиральные лиганды, комплексы и каталитические системы для восстановительной реакции Хека и Pd-катализируемых каскадных превращений	79
2.2 Синтез индолинов путем асимметрической внутримолекулярной восстановительной реакции Хека	87
2.3 Предполагаемый механизм внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, катализируемой комплексами	100

палладия с хиральными вицинальными диаминами

2.4 Циклизация непредельных амидов алициклических карбоновых кислот	105
2.5 Циклизация производных индола, содержащих гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-еновый фрагменты	119
2.6 Синтез нерацемических 3-адамантилиндан-1-онов	121
2.7 Синтез оксиндолов путем циклизации <i>N</i> -(2-иодфенил)акриламидов и гидрофосфорильных соединений	126
2.8 Биологическая активность полученных соединений	131
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	136
3.1 Общие сведения	136
3.2 Синтез непредельных субстратов	137
3.2.1 Синтез <i>N</i> -аллилацетамидов	137
3.2.2 Синтез 5-бромгомоадаман-4-ен-карбоксамидов и 2-бромциклогекс-1-ен-1-ен-карбоксамидов	148
3.2.3 Синтез α,β -непредельных кетонов	166
3.2.4 Синтез 10 <i>H</i> -феноксафосфинин-10-оксида (49c) и амидов 48a,b	169
3.3 Синтез рацемических и энантиомерно обогащенных карбо- и гетероциклических соединений	172
3.3.1 Синтез индолинов	172
3.3.2 Циклизация амидов 25a-g , 31 и индолов 38a,b	187
3.3.3 Синтез нерацемических инданонов 43a,b	201
3.3.4 Синтез оксиндолов 50a-d и амида 51	203
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	208
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	210

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДМФА *N,N*-диметилформаид

ТГФ тетрагидрофуран

ДМА *N,N*-диметилацетамид

NMP *N*-метил-2-пирролидон

DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

MW микроволновое облучение

DABCO 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

TMEDA тетраметилэтилендиамин

DIPEA диизопропилэтиламин

TBAC хлорид тетрабутиламмония

PMP 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин

TBAI иодид тетрабутиламмония

Piv пивалоил

B₂Pin₂ бис(пинаколато)дибор

dr соотношение диастереомеров

ee энантиомерный избыток

Ar ароматический заместитель

Ad адамантан-1-ил

dba дибензилиденацетон

EDAC 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

HOBT 1-гидроксибензотриазол

мольн.% мольные проценты

HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения

MALDI матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

Реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами металлов, стали одним из основных методов создания новых связей С-С и нашли широкое применение в синтезе сложных структур, включая природные и биологически активные соединения. За последние 40 лет эта область исследований постоянно развивалась как в направлении разработки новых эффективных катализаторов и каталитических систем, так и расширения синтетического потенциала данного типа химических превращений. В настоящее время кросс-сочетание представляет не только академический интерес, но и широко внедряется в различные промышленные процессы, прежде всего в производство фармацевтических субстанций. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в каталитических процессах кросс-сочетания, эти реакции остаются в центре внимания ведущих научных коллективов как в нашей стране, так и в мире. Особое место в ряду реакций кросс-сочетания занимает реакция Хека и различные ее модификации, причем в данную реакцию может вступать широкий спектр различных непредельных субстратов. Преимуществом реакции Хека является отсутствие необходимости предварительного получения элементоорганических реагентов, что делает ее особенно значимой с точки зрения потенциала технологического внедрения. Существует огромное количество исследований по реакции Хека и ее применению с использованием различных металлокомплексных катализаторов, субстратов, реализации кросс-сочетания Хека как внутримолекулярного процесса, асимметрических вариаций реакции и т. д. Перспективной модификацией данной реакции является внутримолекулярная восстановительная реакция Хека как подход к синтезу многообразных карбо- и гетероциклических соединений, в том числе и хиральных. В 1983 году S. Sacchi и A. Arcadi впервые сообщили о

восстановительной реакции Хека с участием арилгалогенидов и олефинов, катализируемой палладием [1]. Позже эта стратегия была применена также к алкинам, что обеспечило доступ к различным строительным блокам, ведущим к природным продуктам.

Большой синтетический потенциал восстановительной реакции Хека был показан, например, в полном синтезе таких природных соединений, как ностодион А [2], сестерстатины 4 и 5 [3], гельсемоксонин [4], арборнамин [5] и многие др. В то же время, каталитические системы, обеспечивающие асимметрическую индукцию в восстановительной реакции Хека, как правило, получены на основе хиральных лигандов сложного строения, в большинстве случаев фосфорсодержащих, нередко коммерчески недоступных. Это обстоятельство существенно ограничивает возможность промышленного внедрения восстановительной реакции Хека. В настоящее время имеются лишь единичные примеры использования каталитических систем на основе лигандов аминной природы в реакциях кросс-сочетания. Недавно нашим научным коллективом было показано, что комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами обладают каталитической активностью во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. Однако асимметрическая индукция в исследованных реакциях была невысока. Тем не менее, полученные предварительные результаты указывают на перспективность дальнейшего развития этого направления исследований с целью получения эффективных катализаторов на основе недорогих, синтетически доступных хиральных вицинальных диаминов. Другим направлением, получившим развитие в данной работе, является исследование возможности вовлечения во внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека субстратов с бромциклоалкенильными фрагментами, а также стерически затрудненных каркасных субстратов. Стоит отметить, что внутримолекулярная циклизация субстратов, содержащих циклоалкенильные и гомоадамантеновый фрагмент, практически не изучена. Реализация такого

рода превращений открывает путь к получению соединений, сочетающих липофильные каркасные и гетероциклические фрагменты, и представляющих интерес с точки зрения потенциальной биологической, прежде всего, антивирусной активности. Каскадные превращения на основе реакции Хека с теми же неопределёнными субстратами открывают широкие перспективы для их функционализации.

Таким образом, представленная в работе стратегия, использующая внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека и родственные каскадные превращения, предлагает универсальный путь к множеству циклических соединений. Получаемые рацемические и оптически активные соединения служат ценными структурными фрагментами для создания новых лекарственных средств.

Цель и задачи исследования. Целью работы является разработка методологии синтеза полициклических соединений (в том числе нерацемических) на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и каскадных превращений, катализируемых комплексами палладия и никеля с азот- и фосфорсодержащими лигандами.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- синтез новых неопределённых субстратов, в том числе каркасного строения, для восстановительной реакции Хека;
- исследование внутримолекулярной восстановительной реакции Хека неопределённых амидов в присутствии комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами;
- разработка методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащённых полициклических соединений на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и каскадных превращений Хека/цианирования и карбонилирования производных 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты, 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты и (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты;

- исследование внутримолекулярной восстановительной реакции Хека производных индола, содержащих гомоадамантовый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-еновый фрагменты;
- разработка методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащенных 3-адамантилиндан-1-онов на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека адамантилсодержащих енонов;
- разработка методов синтеза фосфорсодержащих оксиндолов путем каскадной реакции Хека / фосфорилирования.

Научная новизна. Показана возможность использования производных циклогексан-1,2-диамина в качестве хиральных индукторов в Pd-катализируемой восстановительной реакции Хека непредельных амидов (до 80% *ee*). Впервые реализована асимметрическая внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием бромциклоалкеновых субстратов, в том числе стерически затрудненных производных 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты (до 90% *ee*) и (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты. Разработаны новые подходы к синтезу рацемических и энантиомерно обогащенных полициклических соединений, включающих каркасные структурные фрагменты адамантана и гомоадамантана. На основе каскадной реакции Хека / фосфорилирования получен ряд фосфорсодержащих оксиндолов, представляющих интерес с точки зрения их потенциальной биологической активности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы определяется полученными новыми данными по каталитическим свойствам комплексов палладия и никеля с азот- и фосфорсодержащими лигандами в восстановительной реакции Хека, реакционной способности различных субстратов, в том числе каркасного строения, что послужит дальнейшему развитию представлений о закономерностях Pd- и Ni-катализируемых реакций кросс-сочетания.

Практическая значимость работы заключается в развитии методологии синтеза полициклических систем на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений. Разработанные в ходе исследования каталитические системы на основе доступных и недорогих хиральных вицинальных диаминов открывают перспективы создания новых технологий энантиомерно чистых фармсубстанций. Плодотворность развития данного направления была продемонстрирована на примере синтеза нерацемических индолинов, представляющих интерес в качестве строительных блоков при создании новых лекарственных средств. Кроме того, предложены новые каталитические подходы к получению биологически релевантных гомоадамантан- и нопинан-аннелированных хиральных азотистых гетероциклов, а также производных, содержащих адамантильные и терпеновые заместители. В частности, одно из производных гомоадамантана демонстрирует высокую ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) в сочетании с низкой цитотоксичностью.

Личный вклад автора. Автором работы был выполнен литературный обзор по теме исследования, а также полный цикл экспериментальных исследований; проведен анализ и интерпретация спектральных и физико-химических данных синтезированных соединений. Для определения энантиомерного состава нерацемических продуктов автором разрабатывались методики ВЭЖХ анализа с использованием хиральной стационарной фазы. Результаты исследования были обобщены и оформлены в виде научных статей при непосредственном участии автора.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Хиральные вицинальные диамины как асимметрические индукторы в Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека.
2. Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека и каскадные превращения с участием замещенных *N*-аллиламидов 2-бромциклогекс-1-ен-

1-карбоновой кислоты, 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты и (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты.

3. Асимметрическая и диастереоселективная Pd-катализируемая циклизация / деароматизация производных индола, содержащих гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-еновый фрагменты.

4. Высокоэнантиоселективная внутримолекулярная восстановительная циклизация адамантилсодержащих енонов, катализируемая комплексом Ni с азотсодержащим лигандом.

5. Синтез фосфорсодержащих оксиндолов на основе Pd-катализируемой каскадной реакции Хека / фосфорилирования.

Достоверность полученных данных. Структура и чистота всех полученных соединений были установлены с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа. Для установления строения и идентификации соединений использовались: спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ИК-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия. Элементный состав и точные молекулярные массы верифицированы с помощью элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение веществ, а также их абсолютная конфигурация были установлены с помощью рентгеноструктурного анализа. Энантиомерный избыток был определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с хиральной стационарной фазой.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа базировалась на сочетании стандартных методов органического синтеза и современных инструментальных методов для подтверждения строения и чистоты целевых молекул.

Объекты исследования: комплексы палладия на основе вицинальных диаминов; 3,3-дизамещенные индолины; производные 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-она, 1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она; адамантилзамещенные индан-1-оны; фосфорсодержащие оксиндолы.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 2 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых Web of Science и Scopus, а также в 5 тезисах докладов всероссийских и международных конференций: VII Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург–Пермь, 2023); Всероссийская с международным участием школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2023); Всероссийская с международным участием конференция «Химия нитросоединений и аминокислот» (Санкт-Петербург, 2024); XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков с международным участием (Нижний Новгород, 2025); XXIX Всероссийская конференция молодых учёных-химиков с международным участием (Нижний Новгород, 2026).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, каскадным превращениям, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Работа изложена на 238 страницах, содержит 6 таблиц, 13 рисунков. Список цитируемой литературы включает 234 источника.

Диссертация выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проекты № 21-73-20096, 25-23-01286).

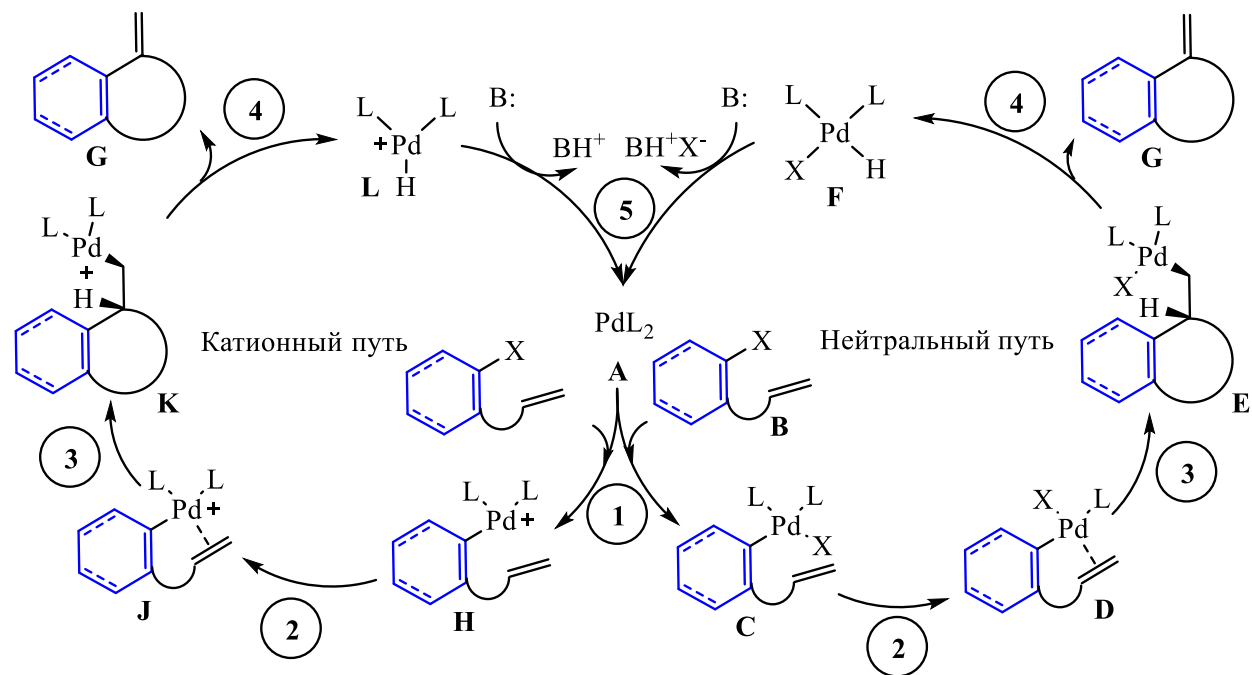
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Механизм внутримолекулярной реакции Хека, внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений

Реакция Мизороки–Хека – одна из наиболее изученных реакций кросс-сочетания, представляющая собой эффективный метод образования связей С–С, толерантный к широкому спектру функциональных групп. Помимо классического варианта этой реакции, существует внутримолекулярная реакция Хека, в которой происходит сочетание винильного и галогенсодержащего фрагментов, изначально присутствующих в одной молекуле. Внутримолекулярный вариант реакции используется для создания циклических структур, таких как гетероциклы и карбоциклы.

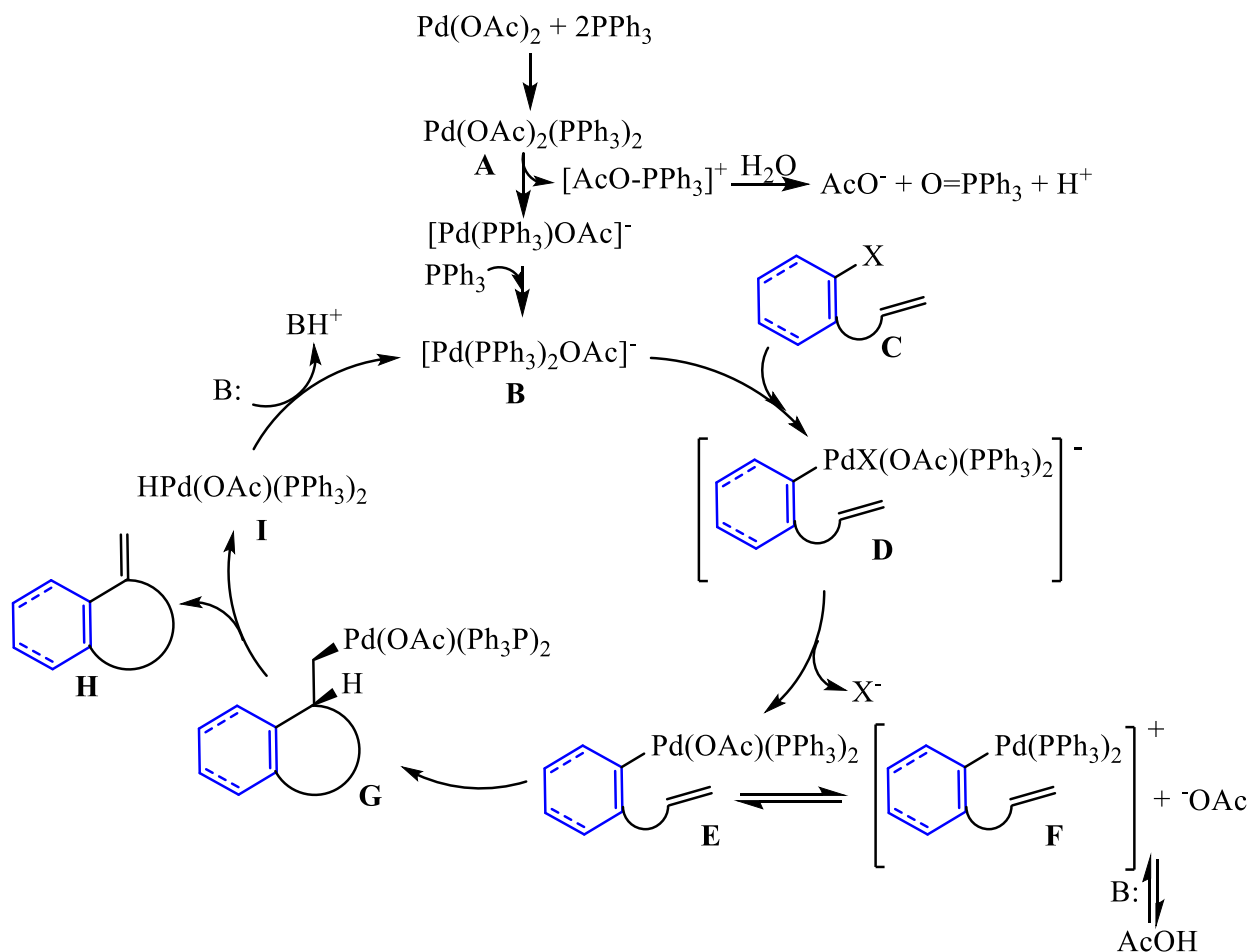
Один из первых механизмов реакции Мизороки-Хека был представлен в работе [6]. Механизм реакции Хека можно описать пятистадийным каталитическим циклом, причем возможен нейтральный, катионный и анионный путь. Алкенил и арилгалогениды обычно реагируют по нейтральному пути, для трифлатов характерен катионный путь [7-10]. Каталитический цикл начинается с окислительного присоединения галогенида **B** к палладиевому катализатору **A** с образованием алкенил(арил)палладиевого интермедиата **C**. Затем происходит *син*-внедрение алкена по связи С-Pd. Наконец, на заключительной стадии происходит *син*-элиминирование комплекса палладия **E** с образованием продукта реакции **G**, после чего под действием основания происходит отщепление НХ и регенерация катализатора (схема 1).

Схема 1.



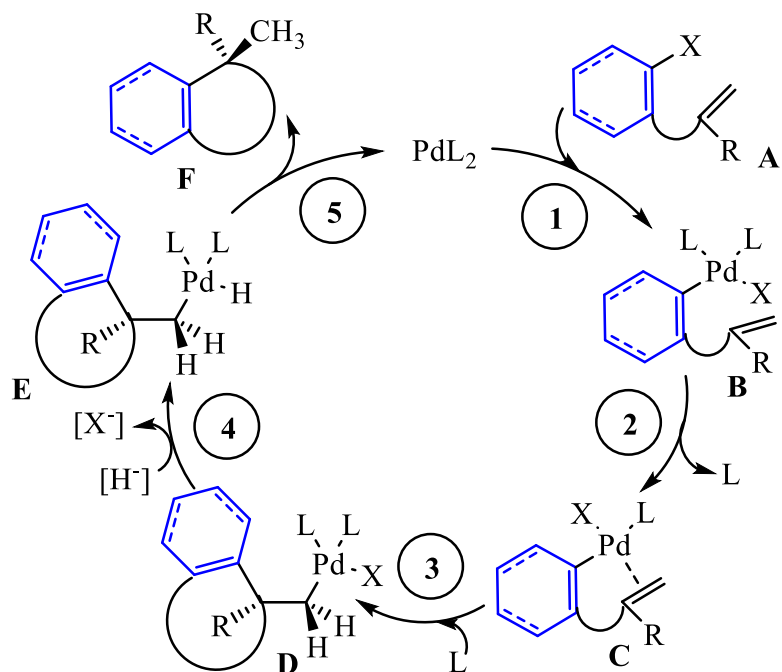
Анионный механизм может реализоваться при генерировании Pd^0 из $Pd(OAc)_2$ и фосфинов [11, 12]. Первоначально образующийся $[Pd(OAc)_2(Ph_3P)_2]$ **A** в присутствии третьего эквивалента третичного фосфина в результате окислительно-восстановительной реакции превращается в анионный комплекс Pd^0 **B**. Окислительное присоединение арилгалогенида **C** приводит к короткоживущему пентакоординированному комплексу **D**. Диссоциация галогенид-аниона X^- приводит к образованию комплекса **E**, находящегося в равновесии с катионным комплексом **F**. Дальнейшая реакция внедрения с участием интермедиата **E** приводит к формированию цикла **G**, который, после *син*-элиминирования комплекса **I**, дает продукт реакции Хека **H** и гидридный палладиевый комплекс **I**. Депротонирование **I** основанием приводит к регенерации анионного комплекса **B**, который вступает в следующий каталитический цикл (схема 2).

Схема 2.



По сравнению с реакцией Хека, восстановительной реакции Хека до недавнего времени уделялось значительно меньше внимания [13]. «Восстановительный вариант» отличается от «классического» тем, что на стадии 4 происходит образование палладий-гидридного комплекса **E** за счет замещения галогена **X** в интермедиате **D** на водород с участием формальных источников гидрида, таких как HCOONa , Et_3N , EtOH , HCOOH . Затем следует восстановительное элиминирование насыщенного продукта реакции **F** (схема 3).

Схема 3.



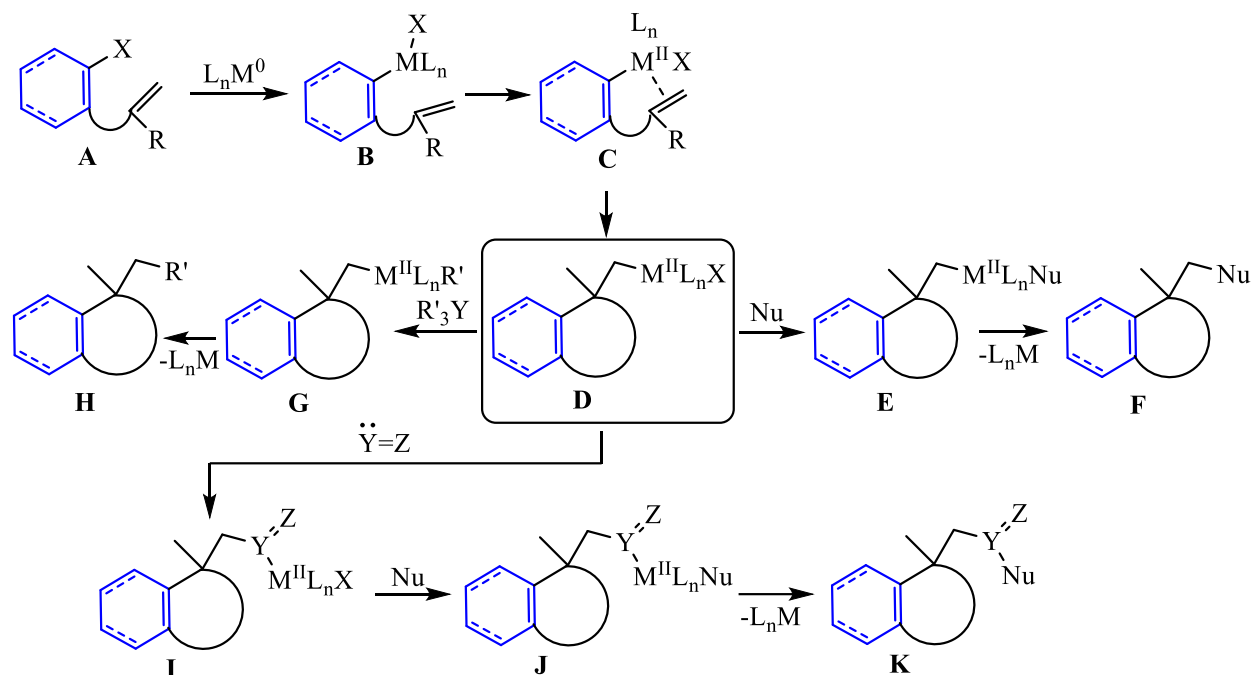
Помимо комплексов палладия, реакция Хека может катализироваться также соединениями никеля. Многие каталитические процессы с участием комплексов никеля осуществляются по традиционному пути, включающему окислительное присоединение и миграционное внедрение. Однако для никеля характерны разнообразные степени окисления металла (+1, +2, +3, +4), реализуемые в каталитических интермедиатах. Существенным обстоятельством, ограничивающим использование комплексов никеля, является то, что β -элиминирование водорода в алкилникелевых интермедиатах обычно затруднено по сравнению с аналогичными алкилпалладиевыми интермедиатами; в частности, энергетический барьер вращения вокруг связи металл-углерод с образованием β -агостического гидридного комплекса обычно значительно выше для комплексов никеля, чем для комплексов палладия [14]. Однако это же обстоятельство делает комплексы никеля перспективными катализаторами восстановительной реакции Хека, поскольку скорости реакций окислительного присоединения и внедрения для никеля и палладия сопоставимы. Более того, окислительное

присоединение обычно более доступных арилхлоридов в случае никеля протекает значительно легче, чем в случае палладия.

Каскадные реакции играют ключевую роль в современном органическом синтезе. Эти процессы включают в себя несколько последовательных химических превращений, происходящих в одном реакционном сосуде, что устраняет необходимость в выделении промежуточных продуктов. Объединяя несколько стадий в одну последовательность, каскадные реакции повышают эффективность синтеза, снижают затраты и минимизируют отходы. Такие реакции протекают через последовательность взаимосвязанных стадий, часто инициируемых одним катализатором или реагентом. Domino-реакции представляют собой подкласс каскадных реакций, в которых каждое превращение запускается продуктом предыдущей стадии без изменения условий реакции. К таким реакциям можно отнести катализируемые переходными металлами превращения, включающие реакцию Хека в качестве ключевого этапа. Такой подход позволяет получить высокофункционализированные, сложные и разнообразные полициклические структуры из простых легкодоступных исходных субстратов. К каскадным реакциям можно отнести: 1) реакцию Хека / Соногаширы; 2) реакцию Хека / Сузуки; 3) реакцию Хека / Хиямы; 4) реакцию Хека / карбонилирование; 5) реакцию Хека / фосфорилирование и многие другие.

Каталитический цикл каскадной реакции Хека начинается с окислительного присоединения арилгалогенида **A** к комплексу Pd(0) с образованием комплекса Pd(II) **B**, далее происходит координация и внедрение алкена по связи Pd-C с получением циклического палладиевого промежуточного соединения **D**. Комплекс **D** обладает высокой реакционной способностью и может участвовать в лигандном обмене с различными нуклеофилами, а также в реакциях внедрения с алкенами, CO и другими (схема 4).

Схема 4.



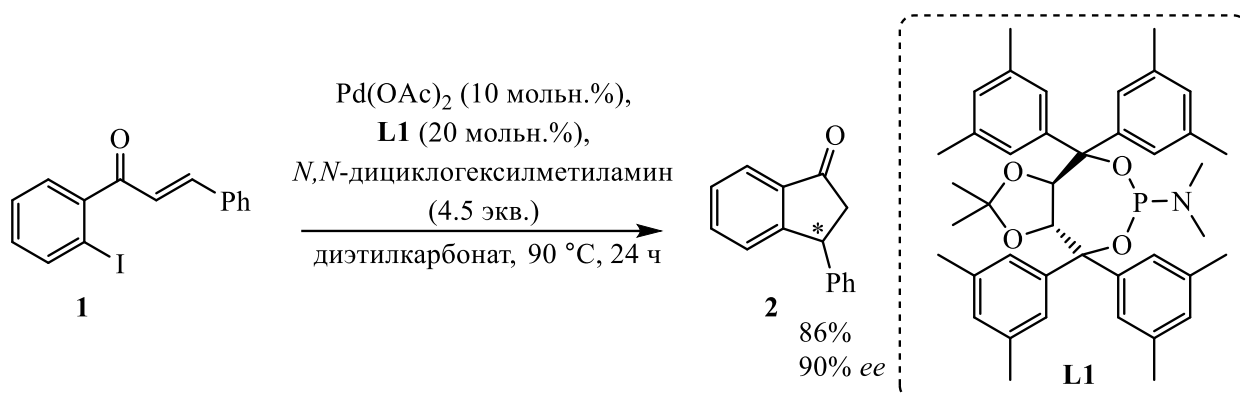
Каскадные превращения, как и восстановительная реакция Хека, могут реализовываться в условиях катализа как комплексами палладия, так и никеля. В последнем случае этому способствует затрудненная миграция водорода из β -положения алкильного заместителя к атому никеля.

1.2 Синтез пятичленных карбо- и гетероциклов на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений

Асимметрическая восстановительная реакция Хека является эффективным подходом к получению различных хиральных карбо- и гетероциклов, в частности дигидробензофуранов, индолинов, оксиндолов, производных индола и других. Замещенные инданоны являются ценными промежуточными продуктами в синтезе фармацевтических препаратов, таких как (*R*)-толтеродин [15], индатралин [16] и ириндалон [17]. В работе [18] описывается палладий-катализируемая энантиоселективная восстановительная реакция Хека енонов (**1**) с использованием

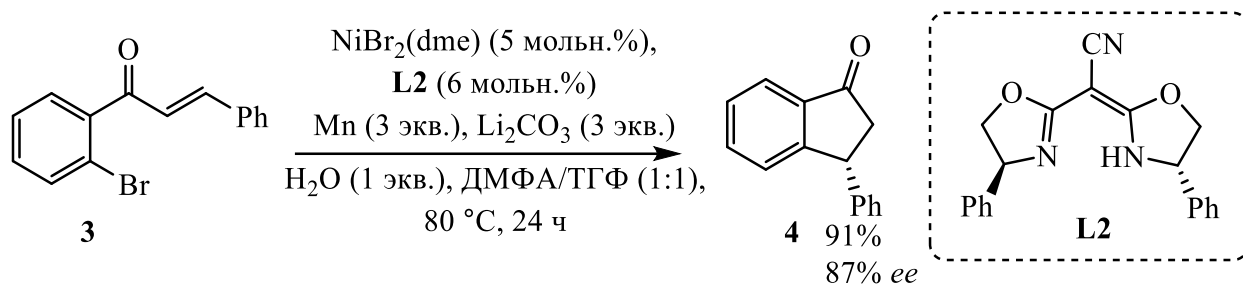
монодентатных фосфорамидитных лигандов на основе $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -тетраарил-1,3-диоксолан-4,5-диметанола (TADDOL) с ацетатом палладия(II) и *N*-метилдициклогексиламином в качестве восстановителя. Продукт восстановительной реакции Хека (2) получается с высокими выходами и энантиоселективностью 90% (схема 5).

Схема 5.



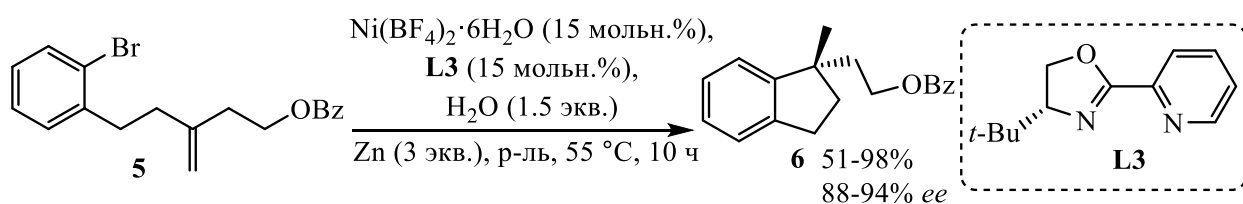
Восстановительная циклизация енонов возможна также при катализе никелем. Стоит отметить, что никелевые катализаторы могут обладать некоторыми преимуществами по сравнению с палладиевыми катализаторами в реакциях Хека. Например, быстрее происходит окислительное присоединение арилхлоридов, внедрение олефинов [19], а также наблюдается более тесное взаимодействие между субстратами и хиральными лигандами, поскольку связь Ni-L короче связи Pd-L [20]. Группа X. Qin осуществила циклизацию *o*-бромхалкона. Для этого превращения авторы протестировали различные никелевые катализаторы. Они отмечают, что многие коммерчески доступные хиральные дифосфины не образуют каталитически активных никелевых катализаторов, в то время как бис-оксазолины приводят к неполной конверсии **3** и низким значениям *ee*. Однако лиганд семикорринового типа **L2** дал целевой продукт **4** с хорошим выходом и 87% *ee*. В качестве восстановителя использовали марганец, а в качестве основания – Li_2CO_3 (схема 6). Авторы также отмечают, что наилучшие выходы получаются в смеси растворителей ДМФА и ТГФ в соотношении 1:1, а в чистом ДМФА выход снижается до 53% [21].

Схема 6.



Никель-катализируемую асимметрическую восстановительную реакцию Хека можно применить и для неактивированных алкенов. Так, в статье [22] предложена циклизация арилбромида **5** с образованием продукта **6**, где в качестве восстановителя используют цинк, а в качестве растворителя – диметилацетамид, ДМФА или изопропиловый спирт (схема 7). Эта же каталитическая система может быть использована в синтезе индолинов. Вода выступает как источник водорода.

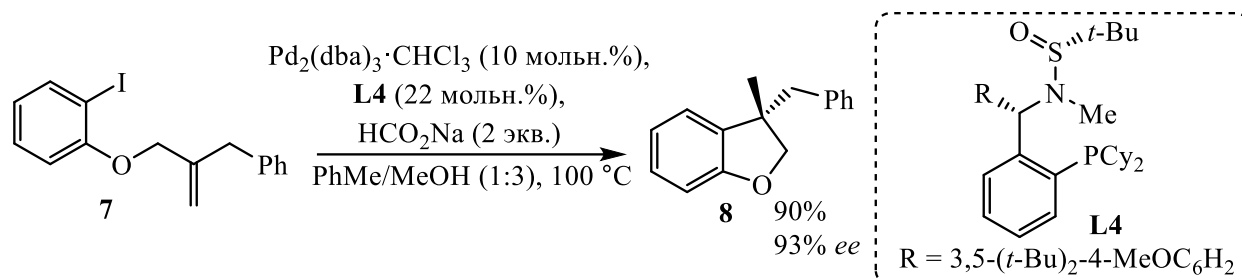
Схема 7.



В работе [23] представлен первый пример высоко хемо- и энантиоселективной палладий-катализируемой реакции гидроарилирования аллиловых эфиров с использованием специально разработанного для данного превращения хирального лиганда. Сульфинамид-монофосфиновый лиганд **L4** – легкодоступный и может быть легко синтезирован из дициклогексилфосфин-борана в 4 стадии. Так, реакция *o*-иодфенилаллилового эфира **7** с использованием каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ / **L4** приводит к образованию 3,3-дизамещенного 2,3-дигидробензофурана **8** с высоким выходом и энантиоселективностью 93% (схема 8). Стоит отметить, что исследователями были протестированы различные растворители. При переходе от одного растворителя к смешанной

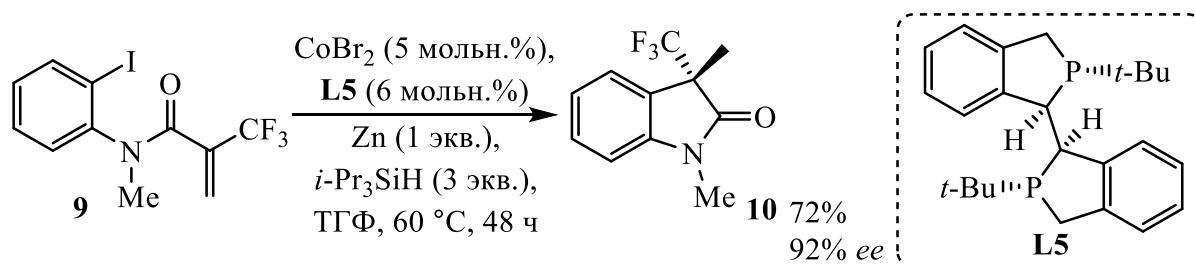
системе растворителей (PhMe/MeOH 1:3) происходило увеличение значения *ee*.

Схема 8.



В восстановительной реакции Хека как правило используют комплексы палладия и никеля, однако в качестве альтернативного катализатора можно использовать комплексы кобальта. Стоит отметить, что кобальт обладает преимуществами богатой распространенности, низкой стоимости и разнообразной реакционной способности. Так, энантиоселективная внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с CF_3 -замещенным *o*-иодоакриланилидом **9** с использованием хирального комплекса кобальта в качестве катализатора и цинка/ $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ в качестве восстановителя позволяет получать нерацемический оксиндол **10** с хорошим выходом и высокой энантиоселективностью (схема 9). Авторами были исследованы различные источниками гидрида, такие как H_2O , HCO_2Na , Et_3SiH , $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$, Ph_3SiH , $(\text{EtO})\text{Me}_2\text{SiH}$ и Cl_3SiH , и наилучшие результаты были получены с $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ [24].

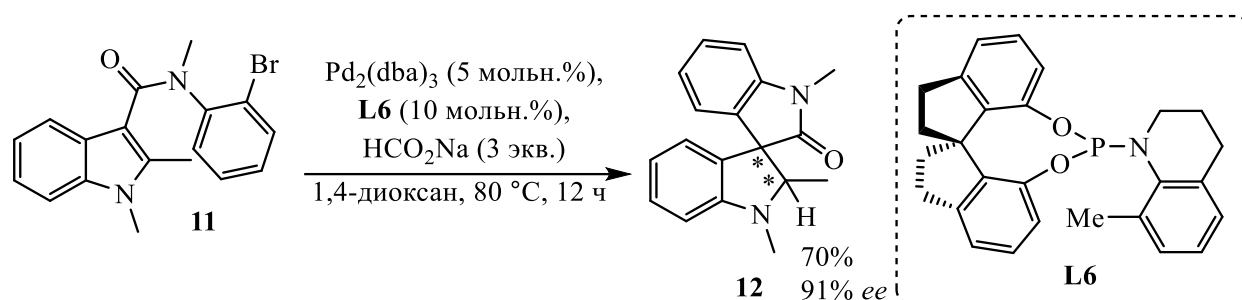
Схема 9.



В последнее время катализируемая переходными металлами деароматизация индолов стала мощным методом получения конденсированных и спирополициклических соединений. Bi Wang и др.

изучили асимметрическую внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека *N*-(*o*-бromoарил)индол-3-карбоксамидов (**11**) при использовании $\text{Pd}(\text{dba})_2$ / фосфорамидита на основе SPINOL в качестве хирального катализатора и HCO_2Na в качестве источника водорода (схема 10). В результате был получен ряд энантиомерно обогащенных спироиндолинов **12**. Наиболее эффективным оказалось использование лиганда **L6** [25].

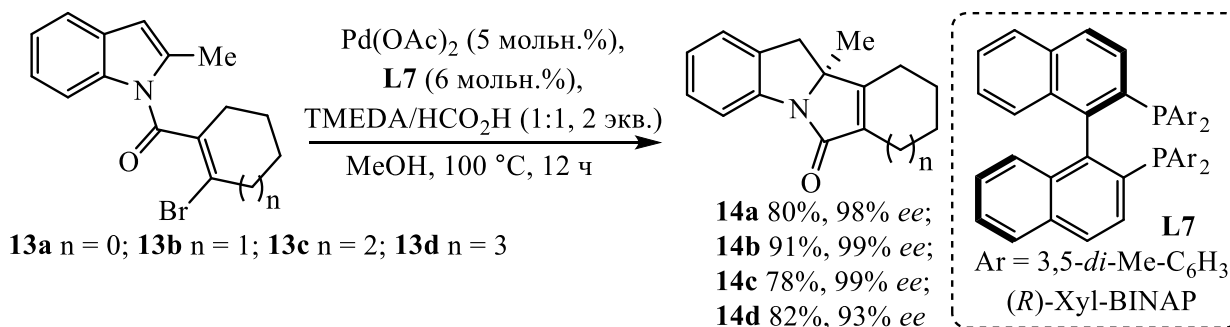
Схема 10.



В работах [26, 27] представлена восстановительная реакция Хека *N*-(*o*-галогенбензоил)-индолов, однако примеров использования 5-, 7- и 8-членных бромциклоалкеновых субстратов крайне мало, что представляет большой интерес в развитии данного направления. В работе [28] исследована возможность применения таких субстратов в восстановительной реакции Хека. Авторы провели оптимизацию условий реакций. Если в качестве источника гидрида чаще всего используют HCO_2Na , то в этом исследовании были испытаны и другие добавки, а именно комбинация амина с муравьиной кислотой, в частности NEt_3 , DBU, DABCO и TMEDA. Причем наилучшие результаты были получены с TMEDA / HCO_2H . Среди различных хиральных лигандов (*R*)-Xyl-BINAP **L7** показал превосходную энантиоселективность, индол **14a-d** был получен с выходом 91% и 99% ee (схема 11). При исследовании влияния растворителя выяснилось, что среди протонных растворителей (MeOH, EtOH и *i*-PrOH) в метаноле выход продукта был умеренным, но высокая энантиоселективность, а в случае этанола значение

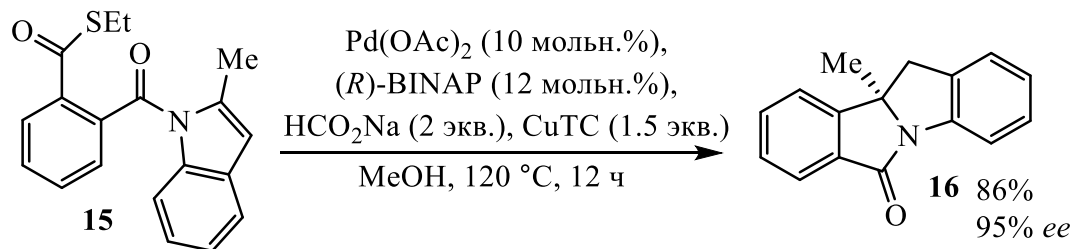
ее оставалось отличным, но резко снизился выход. Как выход, так и энантиоселективность были хуже в толуоле, MeCN и 1,4-диоксане.

Схема 11.



Асимметрическая деароматизация индолов возможна также через декарбонилирование тиоэфиров и последующую восстановительную реакцию Хека. Для этого в работе [29] авторы исследовали превращение *S*-этил-2-(2-метилиндол-1-карбонил)бензотиоата (**15**) для получения замещенного индолина **16** (схема 12). Исследователи провели оптимизацию, получили ряд замещенных индолинов с различными заместителями. Помимо катализатора и источника гидрида был использован тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC). Авторами было замечено, что в отсутствии CuTC образование продукта практически не наблюдалось.

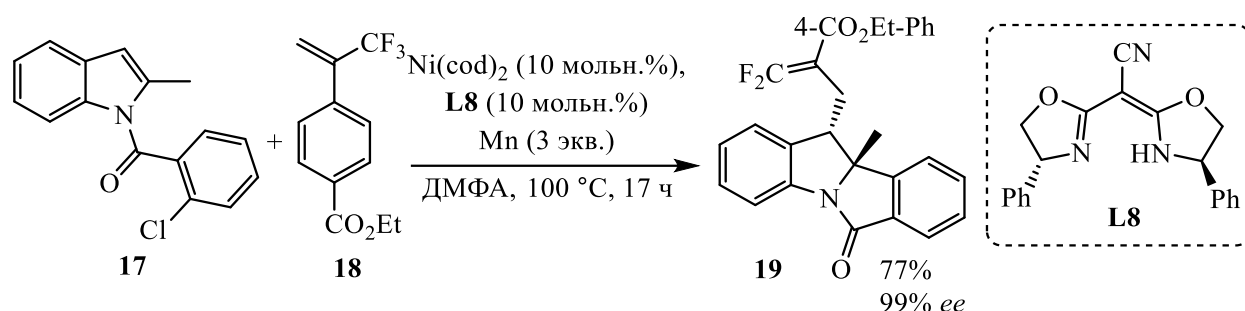
Схема 12.



Каскадные реакции Хека с анионным захватом различными нуклеофилами позволяют проводить деароматизацию индолов, получая различные производные индолинов с вицинальными стереоцентрами и разнообразными функциональными группами. Однако, катализируемая переходными металлами деароматизация индолов с электрофильными агентами развита в меньшей степени. В работе [30] исследована каскадная

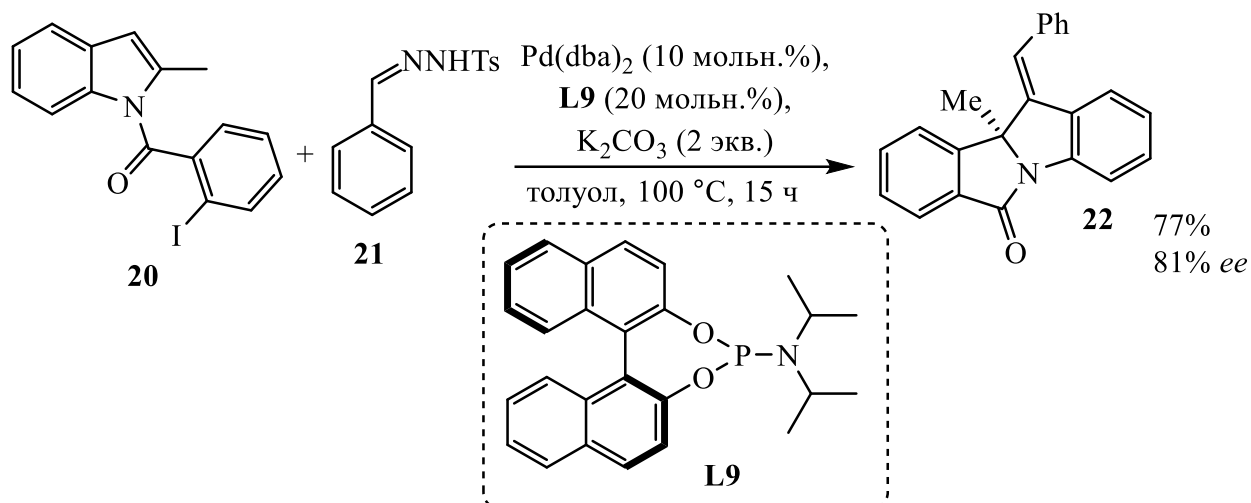
реакция Хека / восстановительное дифтораллилирование индолов с α -трифторметилстиролами. Так, никель-катализируемая циклизация *N*-(*o*-хлорбензоил)-2-метилиндола **17** и α -трифторметилстирола **18** приводит к образованию индолина **19** (схема 13). Авторами были исследованы различные хиральные лиганды оксазолинового типа. В случае использования **L8** выход продукта **19** составил 77% с энантиомерным избытком 99%.

Схема 13.



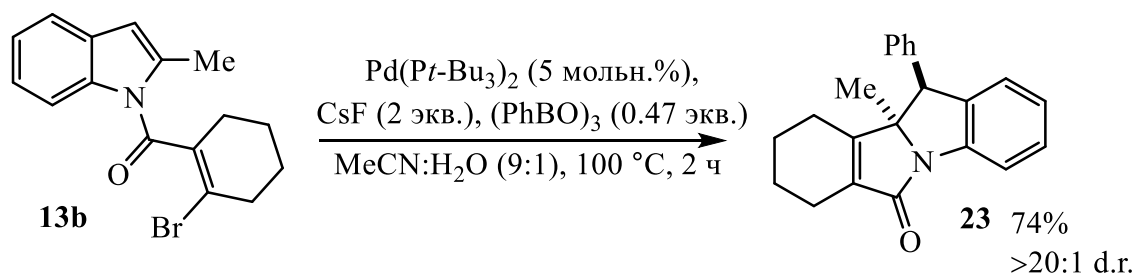
Группа Ya-Ping Han сообщает о палладий-катализируемой домино-реакции индолов **20** с *N*-тозилгидразонами **21**. В результате был получен целевой продукт **22** при использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2$ /фосфорамидит **L9** на основе BINOL, а также K_2CO_3 в качестве основания (схема 14). Авторы исследовали влияние растворителей, таких как толуол, циклогексан, 1,4-диоксан, ТГФ и ацетонитрил, с целью повышения выхода и энантиоселективности реакции. Результаты показали, что толуол превосходит 1,2-дихлорэтан и даёт ожидаемый продукт **22** с выходом 77% и энантиоселективностью 81%, в то время как ацетонитрил полностью подавляет реакцию. В данной работе также пробовали осуществить реакцию в присутствии воды и оказалось, что при добавлении 15 экв. воды выходы и энантиоселективность повысились до 90% и 99% соответственно [31].

Схема 14.



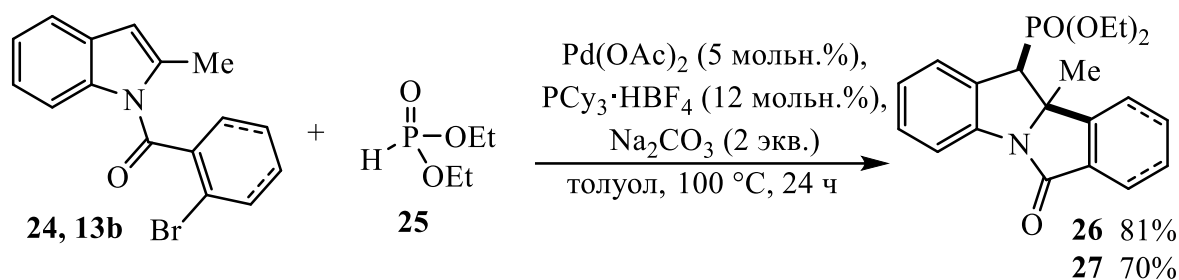
А в работе [32] исследовали серию замещенных *N*-замещенных индолов, в том числе субстрат, содержащий бромциклогексенильный фрагмент в каскадной реакции Хека / Сузуки. Так, замещенный индол **13b** вступал в реакцию с фенилбороксином при использовании $\text{Pd(Pt-Bu}_3)_2$, CsF в смеси MeCN/ H_2O 9:1 при 100 °C, в результате чего был получен тетрациклический продукт **23** с выходом 74% и d.r. >20:1 (схема 15).

Схема 15.



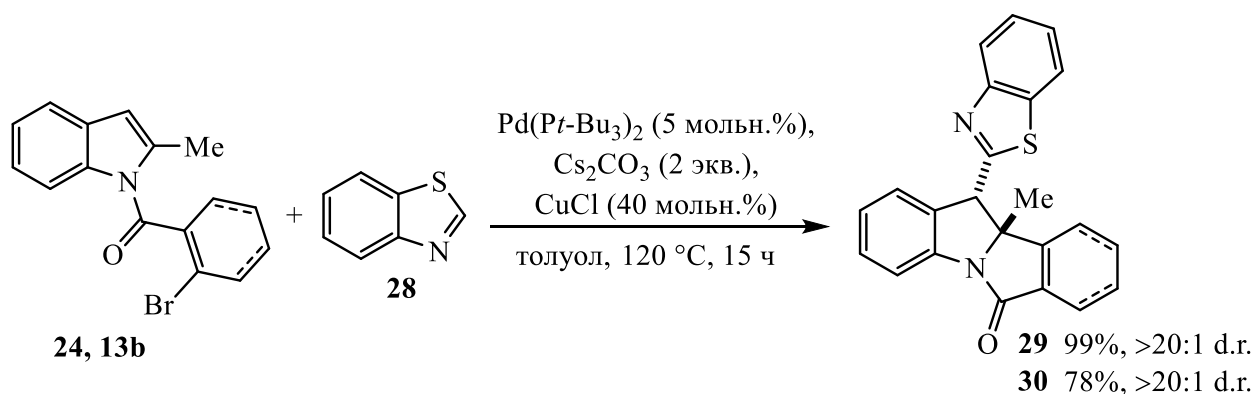
Замещенные индолы способны вступать в домино реакцию Хека / фосфорилирования [33]. *N*-2-Бромбензоильный индол **24** и диэтилфосфит **25** были взяты в качестве модельных субстратов. В результате оптимизации реакции наилучшие результаты показала каталитическая система Pd(OAc)_2 / $\text{P(Bu)}_3 \cdot \text{HBF}_4$, основание Na_2CO_3 в 1,4-диоксане при 100 °C. Выход продукта **26** составил 81%. Кроме того, субстрат **13b**, содержащий бромциклогексенильный фрагмент, также был успешно применен в данной реакции и был получен продукт циклизации **27** с выходом 70% (схема 16).

Схема 16.



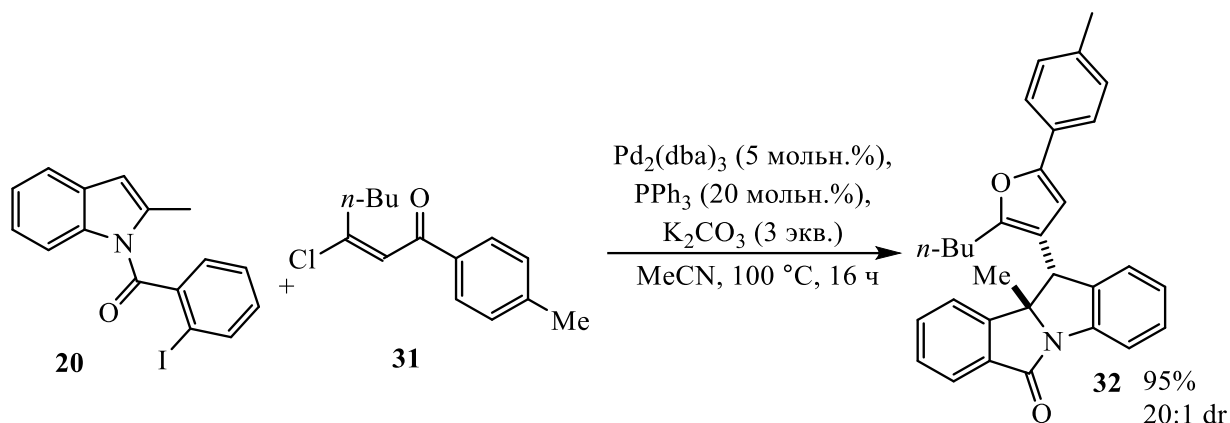
В статье [34] сообщается о каскадной диастереоселективной реакции Хека / гетероарилирования, сопровождающейся деароматизацией индольного фрагмента. В реакции могут участвовать как *N*-(2-бромбензоил)индолы **24**, так и аналогичные производные, содержащие бромциклогексенильный заместитель **13b** (схема 17).

Схема 17.



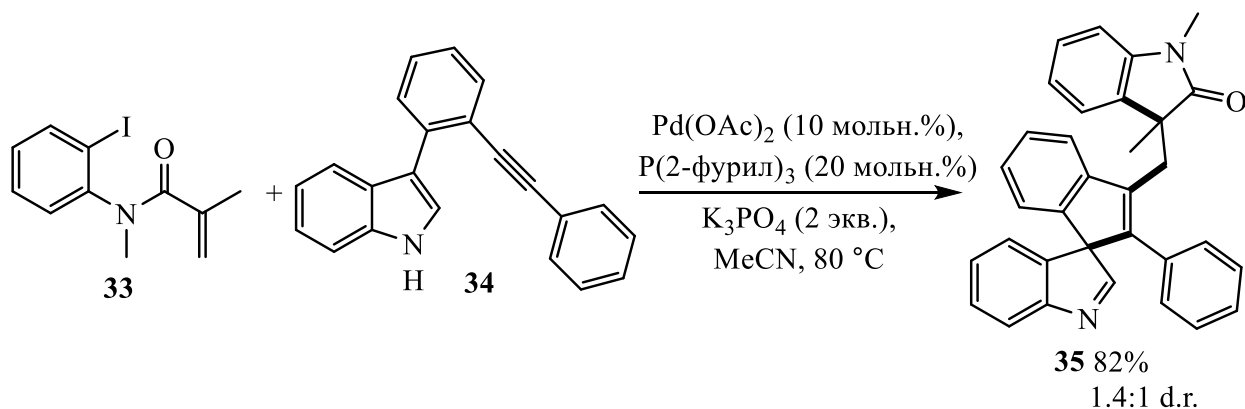
В 2024 году F. Li и др. сообщили о диастереоселективной деароматизации индолов путем каскадной реакции Хека / циклоизомеризации между индолами **20** и (*E*)- β -хлорвинилкетонами **31** [35]. В результате такого превращения был получен ряд полициклических производных **32**, содержащих фурановый фрагмент с выходами до 95% (схема 18).

Схема 18.



Hongbo Qi и его коллеги осуществили палладий-катализируемую каскадную реакцию, включающую внутримолекулярную циклизацию Хека / деароматизацию [36]. Более того, в этой каскадной реакции образуются два азотсодержащих гетероцикла, включая биологически активные оксиндолы и спироиндолины, а также три связи $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^3)$. Реакция *N*-(2-иодфенил)-*N*-метилметакриламида (**33**) и 3-(2-(фенилметил)фенил)-1*H*-индола (**34**) при использовании $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{2-фурил})_3$ приводит к образованию продукта **35** с выходом 82% (схема 19).

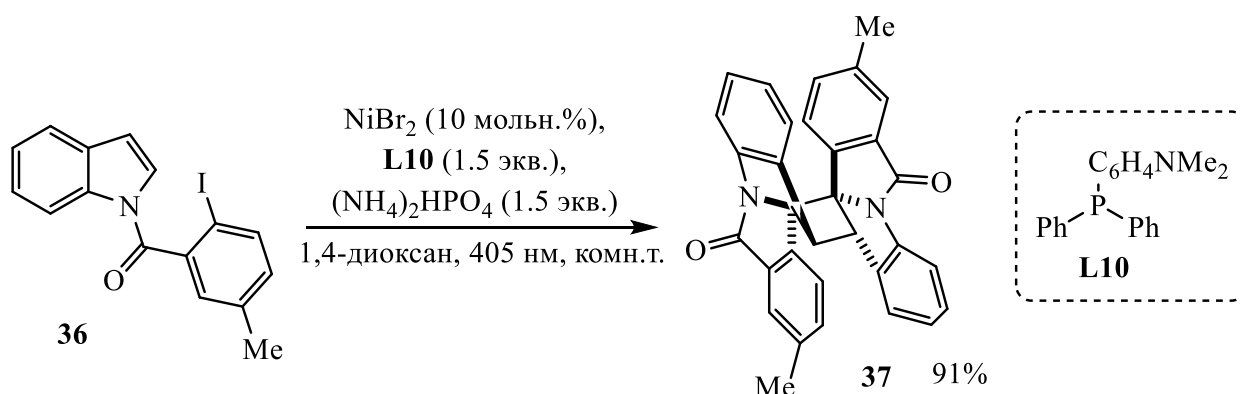
Схема 19.



Уникальным примером использования индолов является тандемная реакция Хека / [2+2] циклоприсоединения. В работе [37] показана индуцированная видимым светом тандемная никель-катализируемая циклизация Хека / межмолекулярное [2+2] циклоприсоединение. Ранее В. Shields в 2018 году [38] и С. Cavedon [39] в 2022 году было продемонстрировано, что несколько комплексов Ni способны активироваться

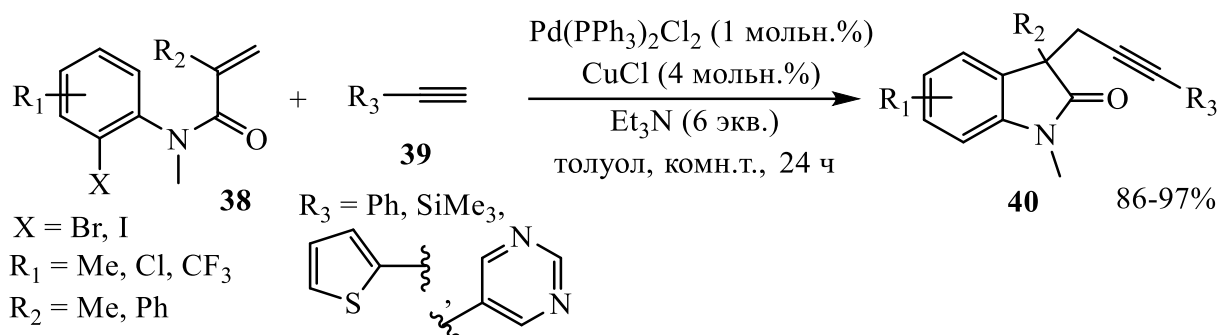
под действием облучения видимым светом и выступать в качестве новых фотокатализаторов. Авторы отмечают, что фотовозбужденные комплексы никеля с фосфиновыми лигандами могут способствовать циклизации по Хеку за счет ускорения β -элиминирования. Это позволяет провести реакцию в мягких условиях. Более того, полученные индолины могут поглощать и возбуждаться вторым фотоном видимого света для межмолекулярного [2+2] фотоциклоприсоединения в отсутствие дополнительных фотокатализаторов, что приводит к образованию замещенных циклобутанов (схема 20). Так, реакция индола **36** с использованием каталитической системы $\text{NiBr}_2/\text{L10}$ под действием видимого света (405 нм) при комнатной температуре приводила к продукту **37**. При проведении реакции в темноте при 90 °C продукт не образовывался.

Схема 20.



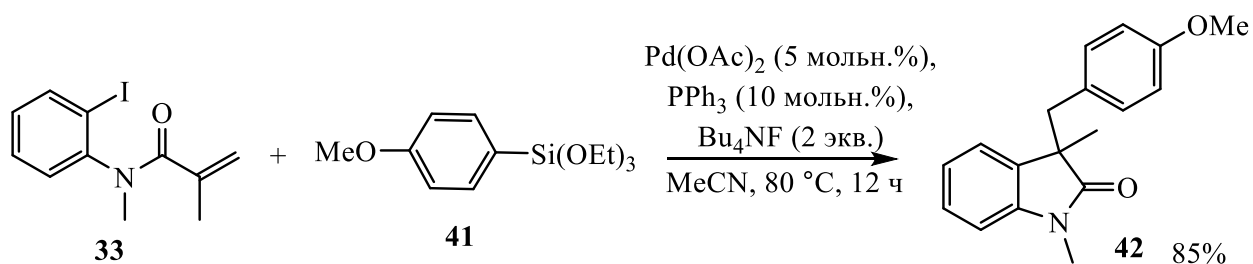
Тандемная реакция Хека / Соногаширы представляет собой эффективный и прямой синтетический подход к получению разнообразных алкинил-замещенных оксиндолов (**40**). В 2014 году группа Li сообщила о реакции *o*-бром- и *o*-иоданилидов замещенных акриловых кислот (**38**) с алкинами **39** с использованием $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и CuCl в качестве катализаторов (схема 21). Авторы отмечают, что отличный выход достигается при проведении реакции с шестью эквивалентами Et_3N в толуоле. Среди исследованных солей меди наиболее эффективным оказался CuCl : CuCl (выход 98%) > CuI (выход 88%) > CuBr (выход 64%) [40].

Схема 21.



Кремнийорганические соединения часто используются в реакциях кросс-сочетания из-за их доступности и низкой токсичности. Помимо классической реакции кросс-сочетания Хияма, интересным направлением использования арилсиланов является каскадная циклизация Хека / Хияма. Группа X.-X. Wu успешно применила этот метод в синтезе 3,3-дизамещенных оксиндолов из *N*-(2-иодфенил)-*N*-метилметакриламида (**33**) и триэтокси(4-метоксифенил)силана (**41**). Продукт **42** был получен с выходом 85% с использованием каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ и $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ в качестве активирующего силан агента в MeCN при 80 °C в течение 12 ч (схема 22). Причем монодентатные фосфиновые лиганды давали лучше результаты, по сравнению с бидентатными лигандами (DPPF, DPPB, DPEphos). Трифенилфосфин оказался наиболее эффективным лигандом [41].

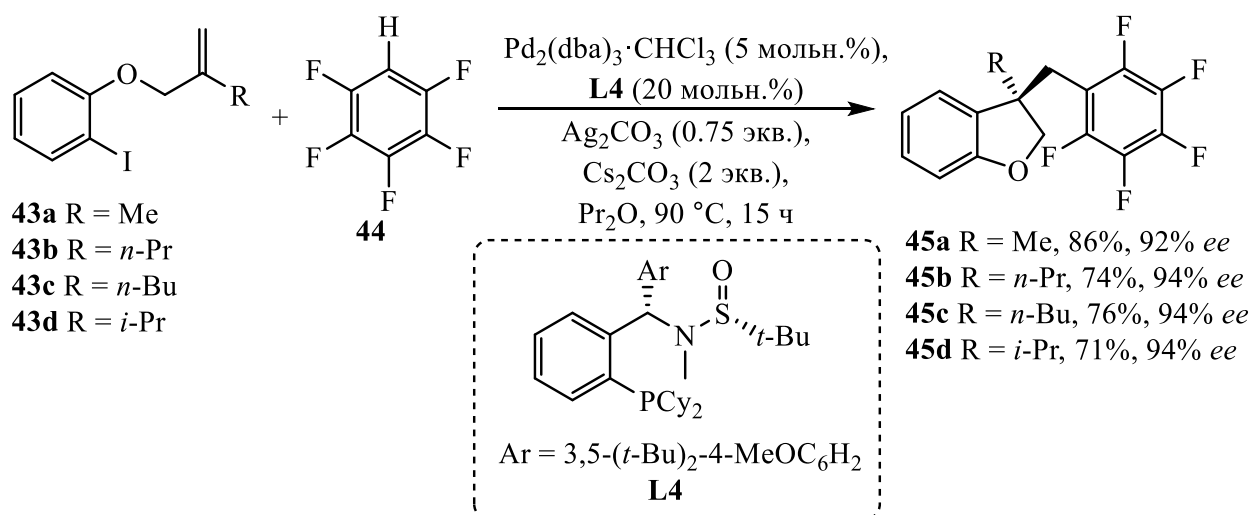
Схема 22.



В работе [42] были получены дигидробензофураны **45a-d** путем асимметрической домино-реакции Хека / межмолекулярного C-H-алкилирования пентафторбензола **44**. Авторы проводили скрининг различных типов монодентатных и бидентатных коммерческих лигандов, однако это не приводило к желаемым результатам. Поэтому они попробовали использовать

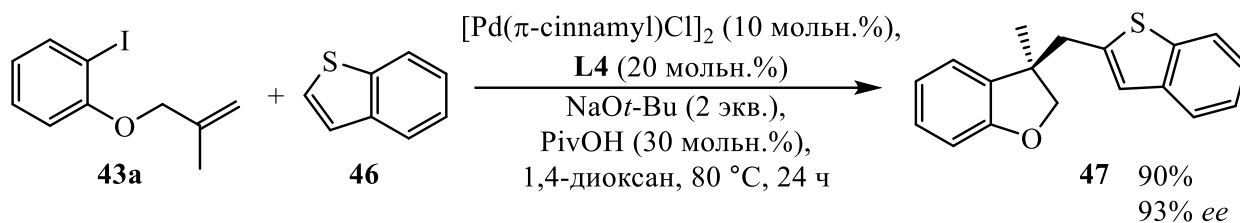
разработанные ими ранее лиганды. Исследование набора лигандов Sadphos показало, что только лиганды, содержащие метильную группу при атоме азота, могли обеспечить получение желаемого продукта. При этом **L4** показал наилучшие результаты, что позволило получить **45a-d** с хорошим выходом и высокой энантиоселективностью (схема 23).

Схема 23.



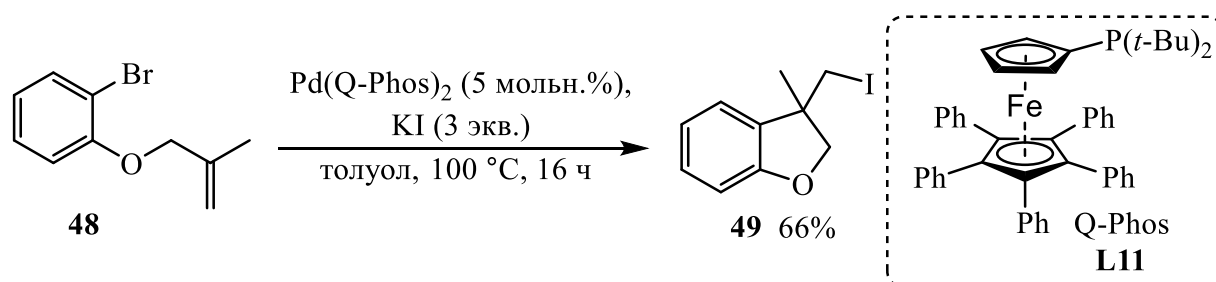
Асимметрическая каскадная реакция Хека / C-H-функционализация является привлекательной стратегией в синтезе различных гетероциклов. В работе [43] разработана катализируемая палладием энантиоселективная каскадная реакция Хека / межмолекулярного прямого гетероарилирования неактивированных алкенов с гетероаренами, такими как тионафтен, тиофен, бензофуран. Поэтому путем взаимодействия аллилового эфира **43a** и тионафтена **46** с применением [Pd(π -cinnamyl)Cl]₂ в качестве прекатализатора, лиганда **L4**, NaOt-Bu в качестве основания и PivOH в качестве добавки в 1,4-диоксане получается продукт **47** с высоким выходом и энантиомерным избытком (схема 24). Кроме того, был проведен синтез в граммовом масштабе, что подтверждает потенциал для промышленного внедрения.

Схема 24.



Группа М. Lautens исследовала реакцию карбоиодирования арилбромидов для получения разнообразных кислородсодержащих гетероциклов [44]. Так, при обработке арилбромида **48** каталитическим количеством $\text{Pd}(\text{Q-Phos})_2$ и 3 эквивалентами KI в толуоле алкилиодид **49** был получен с выходом 66% (схема 25). Другие источники иодида, такие как LiI, NaI, давали продукты с более низким выходом. Стоит отметить, что добавление краун-эфира для увеличения нуклеофильности иодида или использование TBAI полностью подавляло реакцию, что позволяет предположить, что концентрация иодида в растворе является важной переменной. Авторами также был предложен энантиоселективный вариант этого процесса. Для этого применялась каталитическая система $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / Josiphos, в результате чего продукт **49** образовывался с выходом 14% и 94% ee.

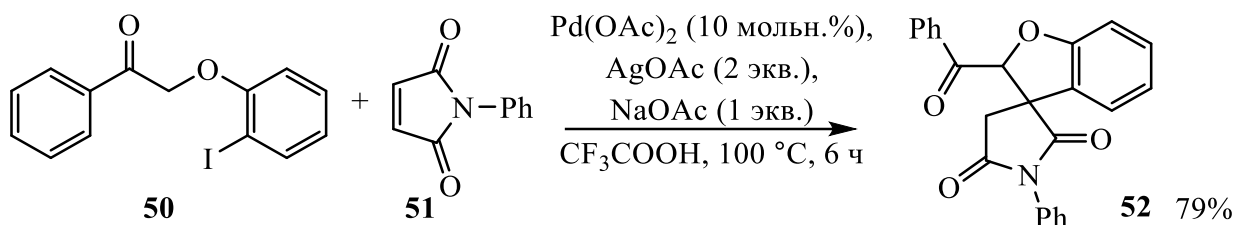
Схема 25.



В 2025 году J. Naveen и G. Satyanarayana предложили эффективную одnoreакторную высокостереоселективную стратегию получения спироциклических соединений **52** из 2-(2-иодфенокси)-1-фенилэтан-1-она **50** и *N*-фенилмалеимида **51** [45]. Данное превращение включает палладий-катализируемую реакцию Хека и кислотно-опосредованную реакцию

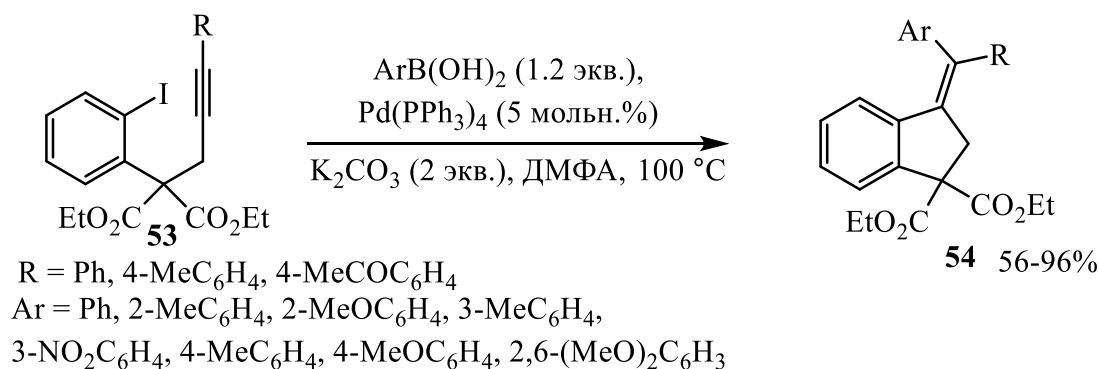
Михаэля в одностадийном процессе. Такой подход допускает широкий спектр субстратов с различными функциональными группами и приводит к получению соответствующих оксаспироциклических структур в виде единственного диастереомера (схема 26).

Схема 26.



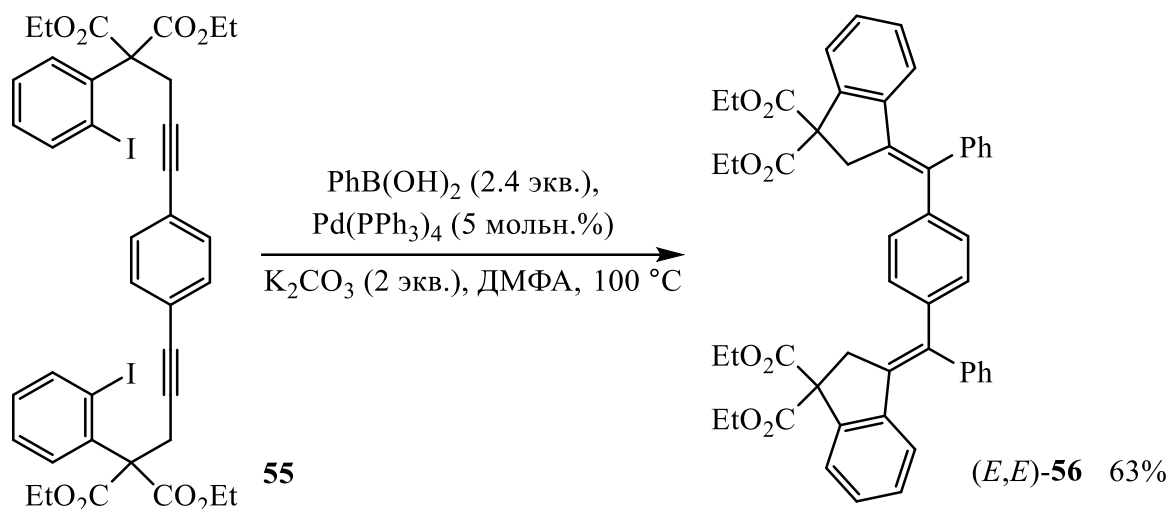
В 2008 году Y. M. Liang и др. применили каскадную реакцию Хека / Сузуки для построения 2,3-дигидро-1*H*-индена. Алкилиденинданы **54** были получены путем реакции алкинов **53** с ароматическими бороновыми кислотами в условиях стандартного палладиевого катализа при 100 °C (схема 27). Продукты **54** образуются стереоселективно с высокими выходами, за исключением терминального алкина ($\text{R}=\text{H}$), который дает смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров. Причем такой тип реакций не подходит для алифатических бороновых кислот [46].

Схема 27.



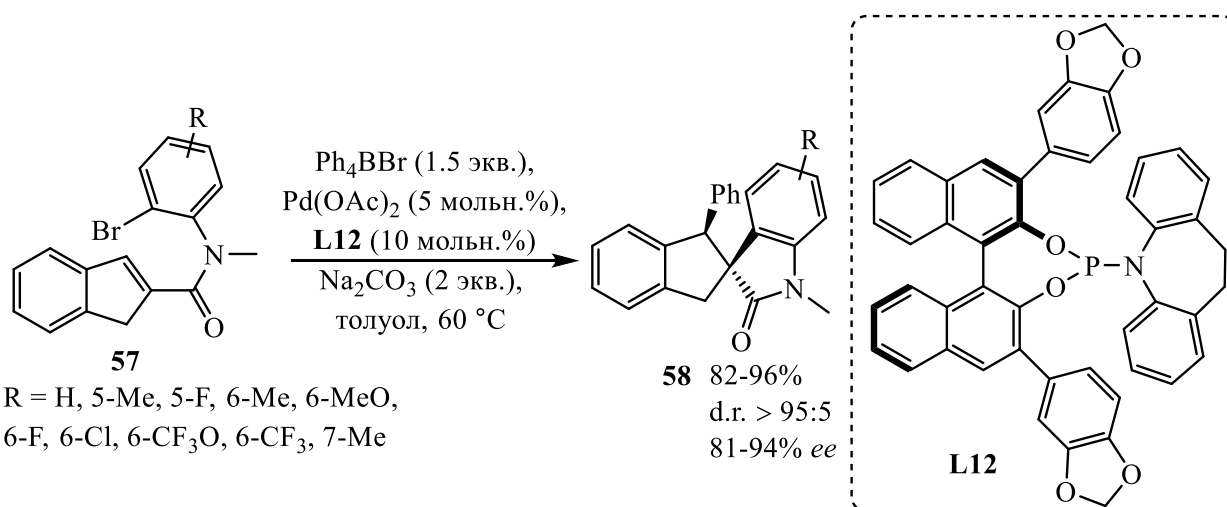
Авторы также осуществили двойную реакцию Хека / Сузуки диалкина **55**, которая приводит к образованию соединения **56** с выходом 63% (схема 28). В результате данного превращения образуются четыре С-С связи, что указывает на эффективность данного метода в синтезе сложных карбоциклов.

Схема 28.



Домино-реакция Хека / Сузуки описана также в работе [47]. Так, из амида **57** при использовании Ph_4BBr , Pd(OAc)_2 , фосфорамидитного лиганда **L12**, Na_2CO_3 в качестве основания можно получить 3,3'-спирооксиндолы **58** с хорошим выходом и энантиоселективностью (схема 29).

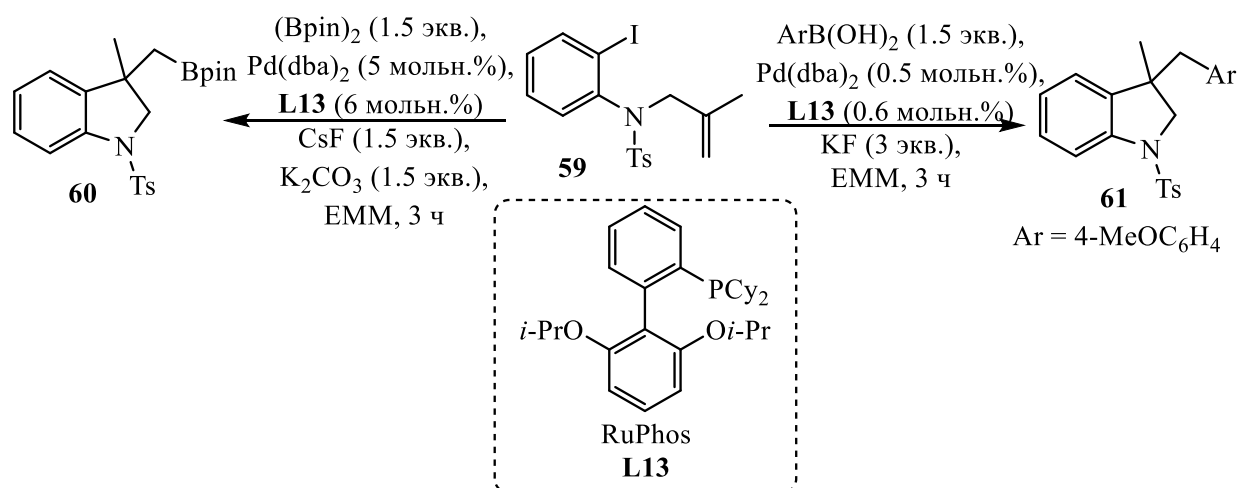
Схема 29.



Интересным примером получения индолинов являются внутримолекулярные каскадные реакции Хека / борилирования и Хека / Сузуки под действием электромагнитной мельницы (ЕММ). В последние годы происходит бурное развитие механохимии, которая является новой экологичной и устойчивой стратегией органического синтеза. Такие превращения не требуют использования органических растворителей и

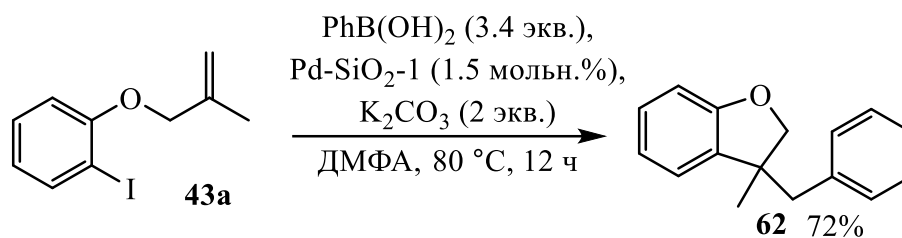
дополнительного нагревания. Такой тип реакции исследовали на примере *N*-(2-иодфенил)-4-метил-*N*-(2-метилаллил)бензолсульфонамида **59** в работе [48]. Синтезы проводили в ЕММ при частоте вращения 50 Гц с использованием ферромагнитных стержней. В случае реакции Хека / борилирования соединения **59** с помощью (Bpin)₂ был получен продукт **60**, а в случае реакции Хека / Сузуки соединения **59** и (4-метоксифенил)бороновой кислоты – продукт **61** (схема 30). Авторами был проведен скрининг коммерчески доступных лигандов. Наилучшие результаты оказались при использовании RuPhos **L13**.

Схема 30.



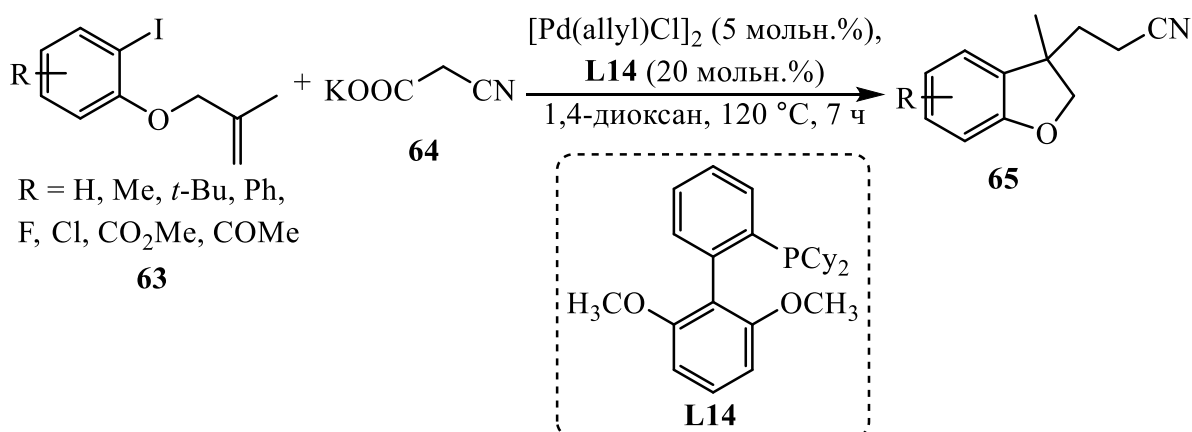
В статье [49] представлено применение наночастиц Pd на кремнеземном носителе в тандемной реакции Хека / Сузуки. Стоит отметить, что эта стратегия оказалась эффективной и обеспечивает получение гетероциклических конденсированных продуктов реакции с высокими выходами. Более того, этот катализатор можно регенерировать и использовать повторно. Так, в результате реакции между 1-иод-2-(2-метил-2-пропенилокси)бензолом (**43a**) и фенилбороновой кислотой в присутствии основания K₂CO₃ образуется дигидробензофуран **62** с выходом 72% (схема 31).

Схема 31.



Интересным подходом к синтезу гетероциклических соединений, содержащих нитрильную группу, является домино-реакция Хека / цианометилирование алкенов, содержащих арилгалогенидный фрагмент, с использованием солей цианоацетата [50]. Взаимодействие 1-иод-2-((2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси)бензолов (**63**), содержащих различные заместители, и цианоацетата калия **64** приводит к образованию целевых продуктов **65** с умеренными и отличными выходами (схема 32). Этот же подход можно успешно применить в синтезе 3,3-дизамещенных индолинов.

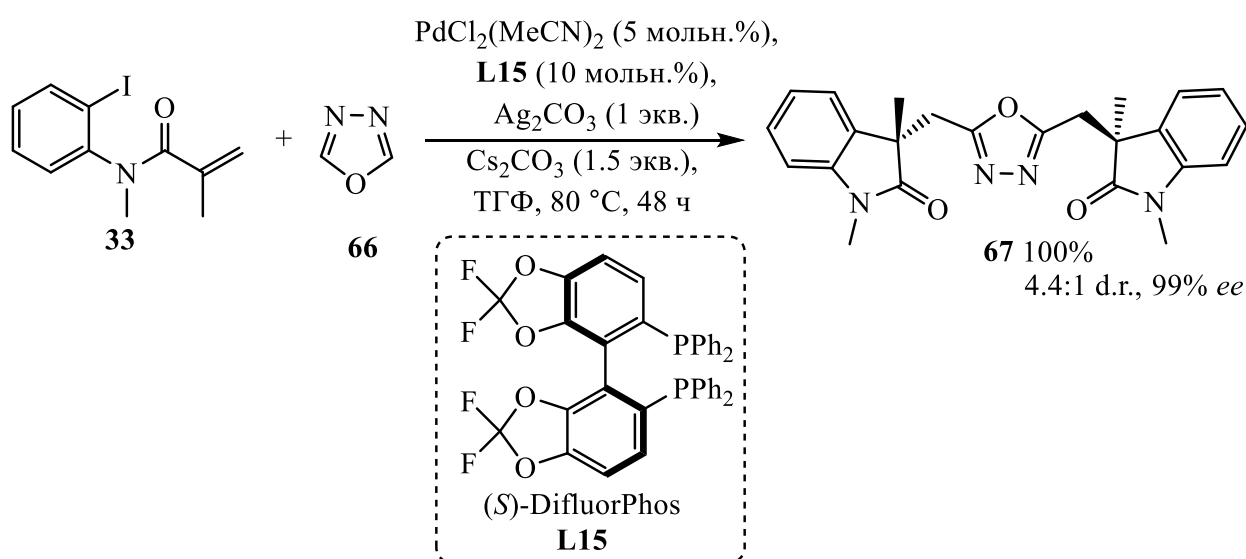
Схема 32.



В работе [51] представлена палладий-катализируемая реакция *N*-(2-иодфенил)-*N*-метилметакриламида **33** с оксадиазолом **66** посредством двойной энантиоселективной последовательности карбопалладирования / межмолекулярного C-H-алкилирования оксадиазола **66**. Этот процесс позволяет получить гомодимеры с хорошими выходами и отличной энантиоселективностью. Первоначально авторами был получен рацемический продукт **67** с выходом 84% при нагревании раствора **33** и **66** в ТГФ в присутствии Pd(OAc)₂ (10 мольн.%), DPPP (20 мольн.%) и Cs₂CO₃ (3.0

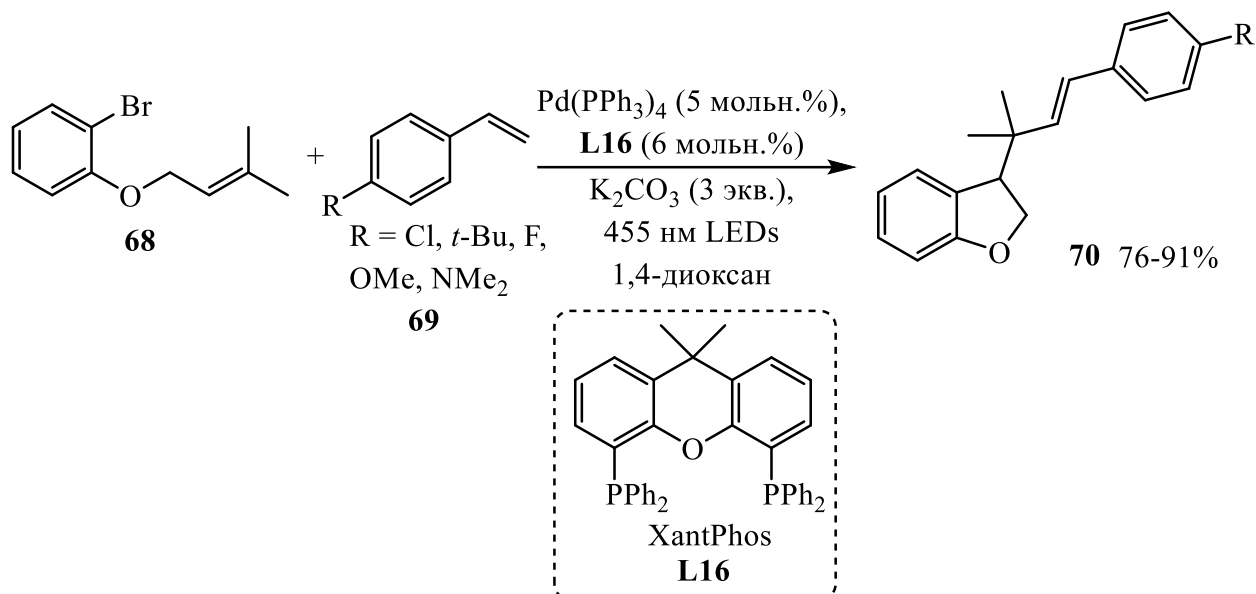
экв.) при 80 °С. При получении нерацемического продукта **67** были протестированы различные фосфорсодержащие лиганды, среди которых наибольшую эффективность показал (*S*)-DifluorPhos **L15**, а в качестве предкатализатора $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ оказался лучшим источником палладия, чем $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, при меньшей загрузке катализатора (5 мольн.%) (схема 33). Также было показано, что добавление Ag_3PO_4 значительно увеличивает диастереоселективность, а следовательно, и энантиоселективность этой реакции.

Схема 33.



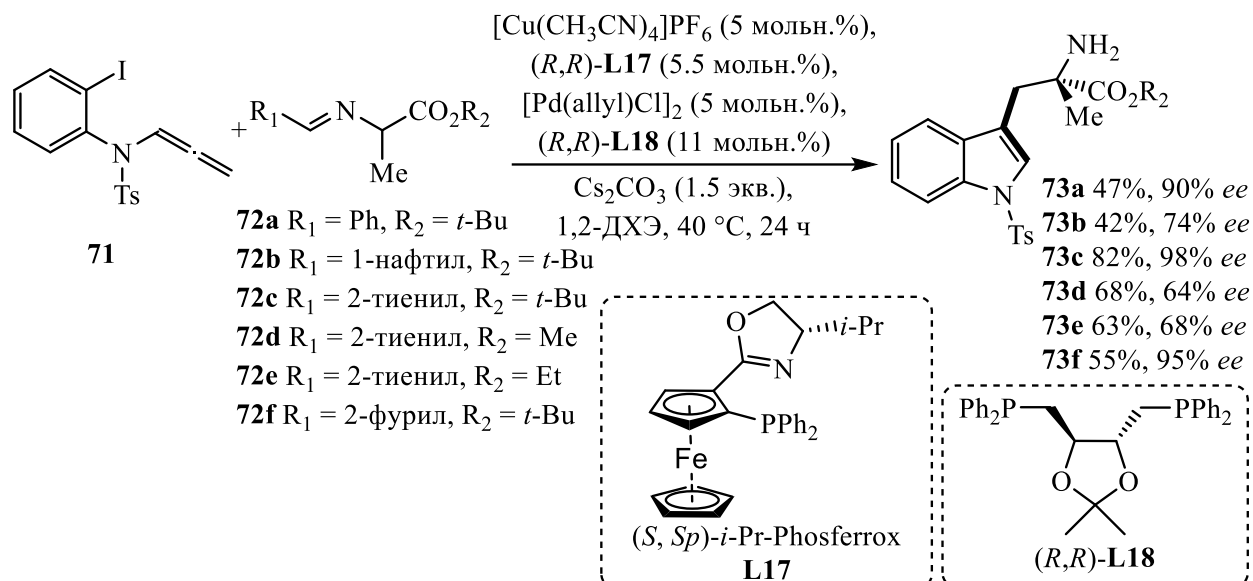
В работе [52] описана окислительно-восстановительная дикарбофункционализация тризамещенных олефинов с образованием разнообразных гетероциклических соединений с использованием фотоиндуцированного палладиевого катализа. Реакция алкена **68** со стиrolами **69**, содержащие как донорные, так и акцепторные группы, при использовании $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Xantphos **L16** в качестве вспомогательного лиганда и карбоната калия в качестве основания в 1,4-диоксане при облучении синими светодиодами приводит к образованию продукта реакции **70** с хорошими выходами (схема 34).

Схема 34.



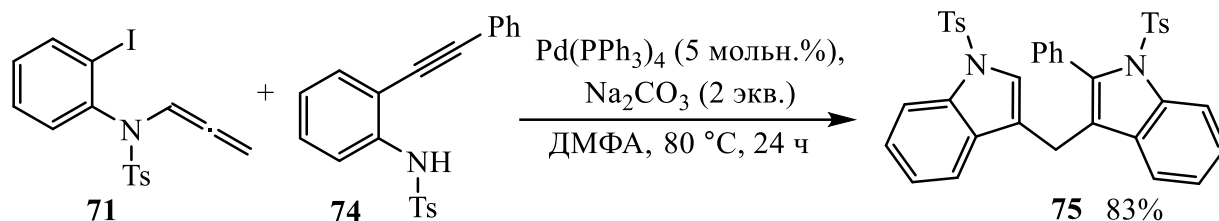
Группа Х. Нио сообщает о новой каталитической системе Pd/Cu для асимметрической каскадной реакции Хека / Цуджи-Троста аллениламинов **71** и альдиминов **72a-f** [53]. Этот метод позволяет синтезировать широкий спектр энантиомерно обогащенных α -замещённых аналогов триптофана с высокими выходами и превосходной энантиоселективностью (до 98% ee). Так, реакция *N*-(2-иодфенил)-аллениламида **71** и иминов **72a-f** при использовании каталитической системы $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ / (*R,R*)-**L17** и $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ / (*R,R*)-**L18**, Cs_2CO_3 в качестве основания в 1,2-дихлорэтане при 40 °C приводит к образованию продуктов **73a-f** (схема 35). Среди бидентатных фосфорсодержащих лигандов наилучшие результаты были достигнуты с (*R,R*)-**L18**.

Схема 35.



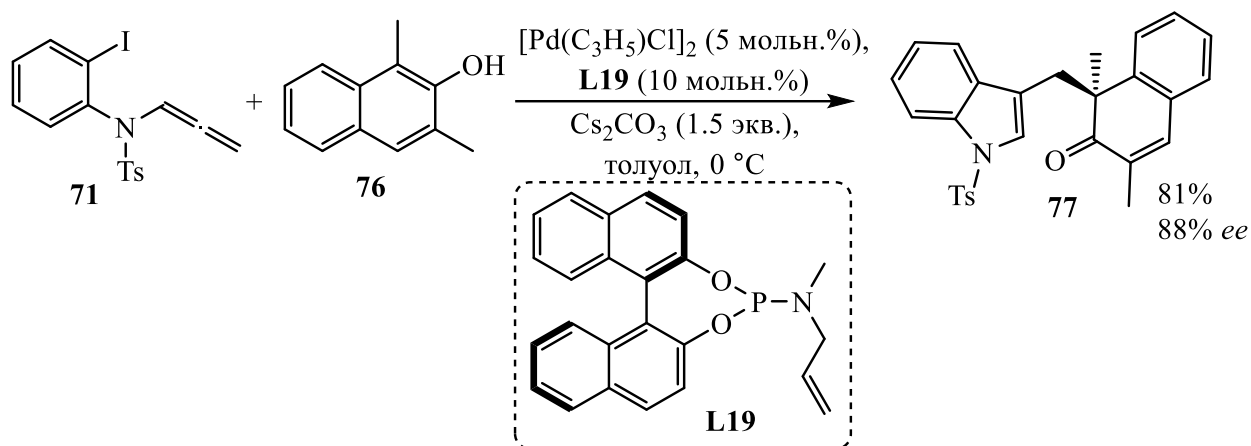
Существует каскадное превращение, когда в одну стадию может формироваться сразу два гетероцикла. В статье [54] описан подход к 3,3'-дииндолилметанам **75** с помощью палладий-катализируемой каскадной реакции Хека / циклизации между алленамидами **71** и *o*-этиниланилинами **74** (схема 36). Для этой цели в качестве катализатора и основания используют $\text{Pd(PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 соответственно.

Схема 36.



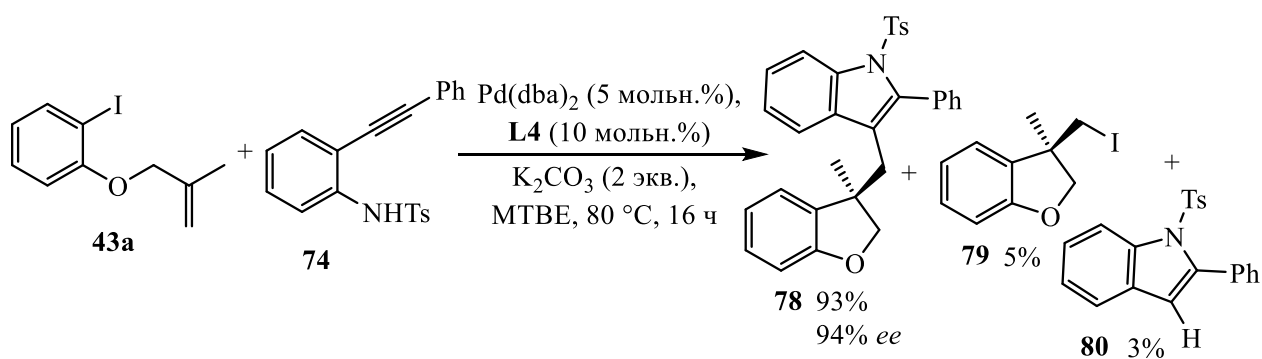
Еще одним примером построения индола является палладий-катализируемая энантиоселективная домино-реакция Хека / деароматизация β -нафтолов **76** с *N*-(2-иодофенил)алленамидами **71** [55]. Авторами был проведен скрининг лигандов, среди которых обнадеживающие результаты показал *N*-аллилфосфорамидитный лиганд **L19**, обеспечивая желаемый продукт **77** с выходом 81% и энантиоселективностью 88% (схема 37).

Схема 37.



В работе [56] описана асимметрическая каскадная реакция Хека / нуклеопалладирования. Для этой реакции авторами были использованы предшественник дигидробензофурана **43a** и предшественник индола **74** для получения бис-гетероцикла **78** с высоким энантиомерным избытком. Кроме того, помимо желаемого продукта образовывались также побочные продукты **79** и **80**. Чтобы минимизировать содержание побочных продуктов авторами была проведена оптимизация условий реакции. В результате наилучшие результаты наблюдались при использовании 5 мольн.% катализатора в метил-*трет*-бутиловом эфире (МТБЕ) при 80 °C (схема 38).

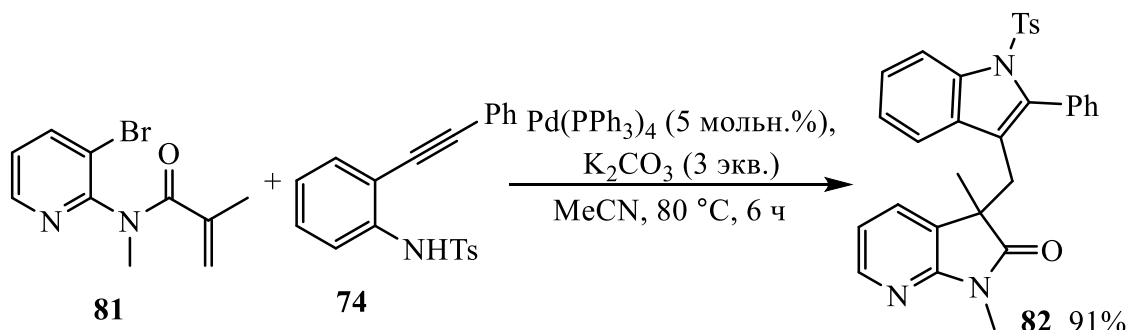
Схема 38.



Аналогичная стратегия получения полициклических соединений представлена в работе [57]. Так, продукт **82**, содержащий пиридиновый цикл, получен с выходом 91% (схема 39). В отличие от предыдущей работы, в данной статье получают продукты исключительно в рацемическом виде и

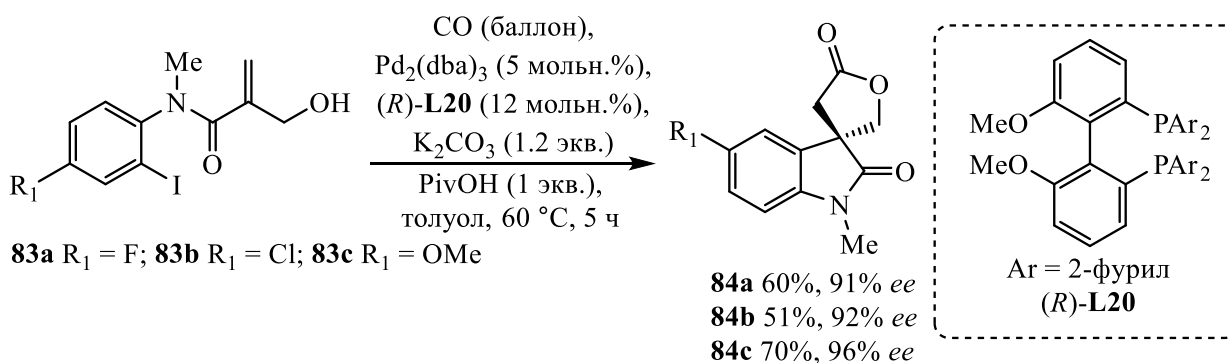
используют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора, а в качестве растворителя – ацетонитрил.

Схема 39.



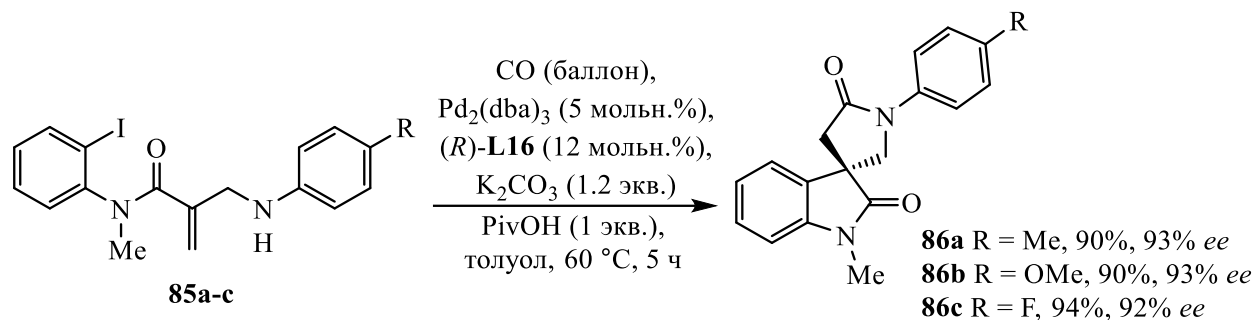
Реакции карбонилирования являются простой стратегией синтеза разнообразных карбонилсодержащих соединений. Каталитические реакции асимметрического карбонилирования считаются одним из наиболее эффективных подходов к получению хиральных карбонильных соединений. В 2019 году Q. Zhu и коллеги [58] разработали метод синтеза хиральных спирооксиндолов **84a-c** из производных *N*-(2-иодфенил)-*N*-метилакриламида **83a-c** посредством реакции Хека / карбонилирования. Сочетание $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ с (*R*)-2-фурил-МеОВИРНЕР (**L20**) в качестве катализатора в присутствии CO под давлением позволило получить широкий спектр спирооксиндолов **84a-c** с хорошими выходами и энантиоселективностью до 96% (схема 40).

Схема 40.



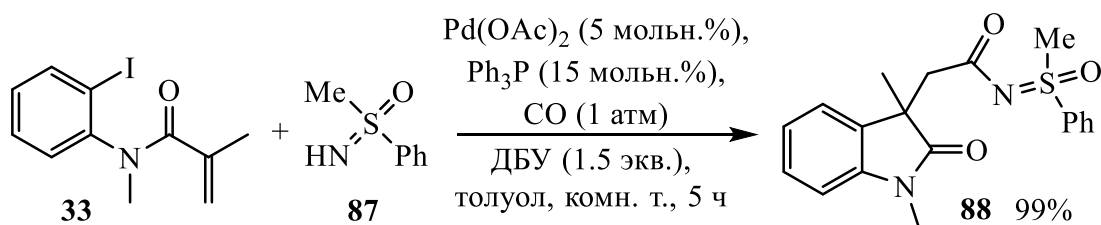
Эти же условия авторы также успешно применили во внутримолекулярной каскадной реакции Хека / аминокарбонилирования для синтеза хиральных спирооксиндоллактамов **86a-c** (схема 41).

Схема 41.



В работе [59] описана эффективная внутримолекулярная циклизация Хека с последующим захватом образующегося циклического α -оксиндолилпалладиевого интермедиата CO (1 атм) и NH-сульфоксимином в каскадном процессе при комнатной температуре, что позволяет получать 3,3-дизамещенные β -индолилсульфоксимидамидами с отличными выходами. Реакция между *N*-(2-иодфенил)-*N*-метилметакриламидом (**33**) и NH-сульфоксимином (**87**) при использовании баллона с CO (1 атм), Pd(OAc)₂, Ph₃P, ДБУ дает оксиндол **88** с количественным выходом (схема 42). Выбор основания для данного превращения оказался важным. ДБУ оказался оптимальным основанием с выходом 99%, реакция не наблюдалась при использовании слабого органического основания, такого как пиридин, и был получен только умеренный выход продукта **88**. При использовании других сильных оснований, таких как Cs₂CO₃ и DABCO продукт образовывался с хорошими выходами. Авторы также попытались найти альтернативный источник карбонила, а именно Mn(CO)₅Br, однако был получен лишь умеренный выход продукта **88** (67%).

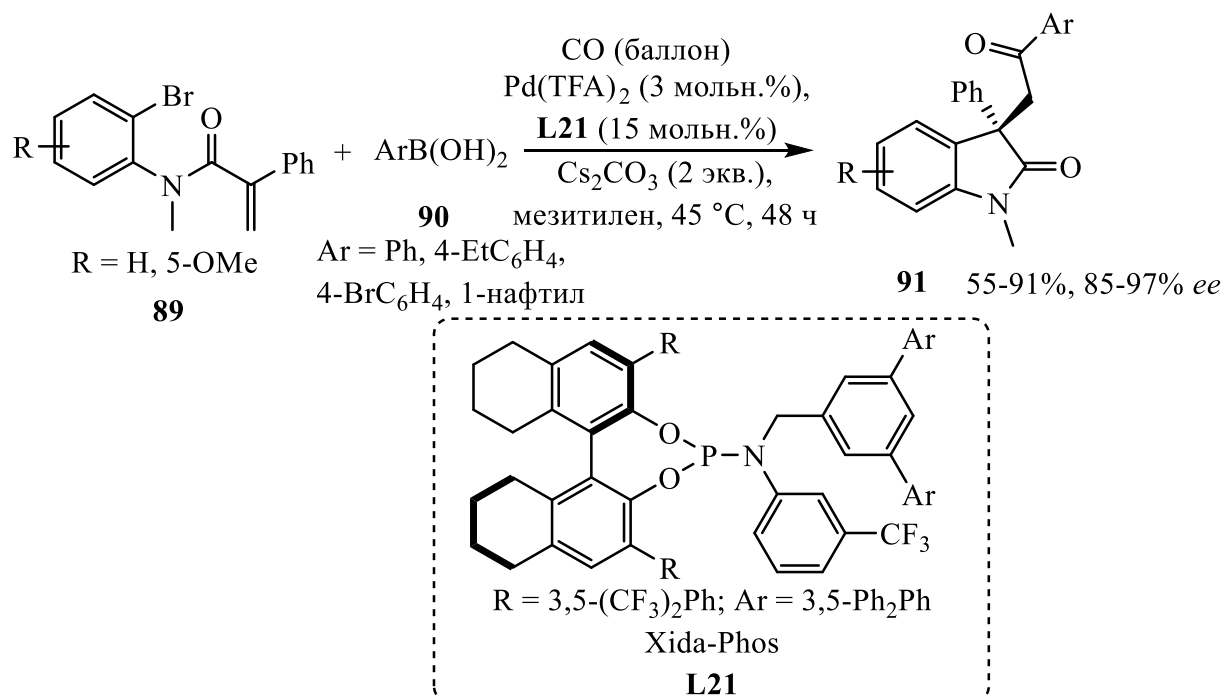
Схема 42.



В 2020 году Guan и соавторы [60] осуществили катализируемую палладием энантиоселективную домино-реакцию Хека / карбонилирования /

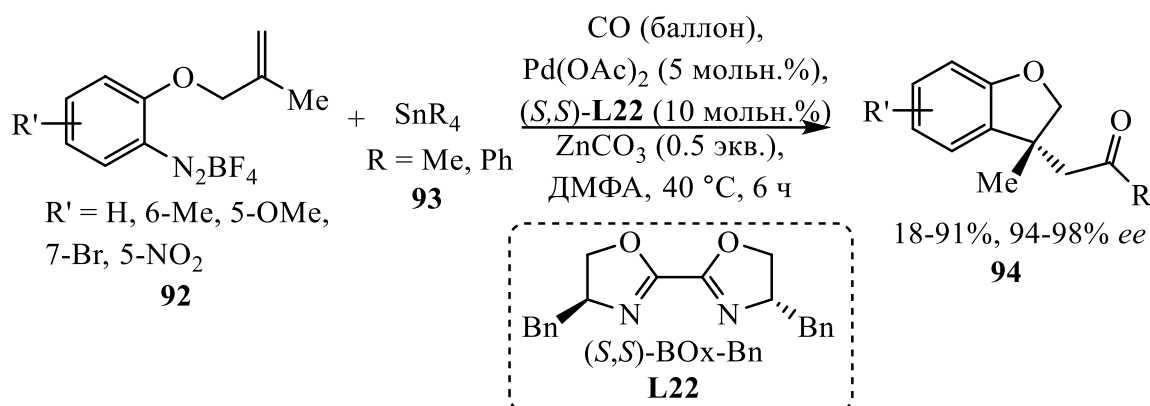
Сузуки с использованием арилбороновых кислот в качестве пронуклеофилов. Ряд оксиндолов **91**, содержащих кето-группу, был получен с выходами 55–91% и энантиомерными избытками 85–97%. Для этого превращения был разработан эффективный моодентатный фосфорамидитный лиганд Xida-Phos **L21**. Реакция *N*-арилакриламида **89** и арилбороновой кислоты **90** в присутствии CO, каталитической системы Pd₂(dba)₃ / **L21** и Cs₂CO₃ в качестве основания приводит к образованию оксиндолов **91** (схема 43).

Схема 43.



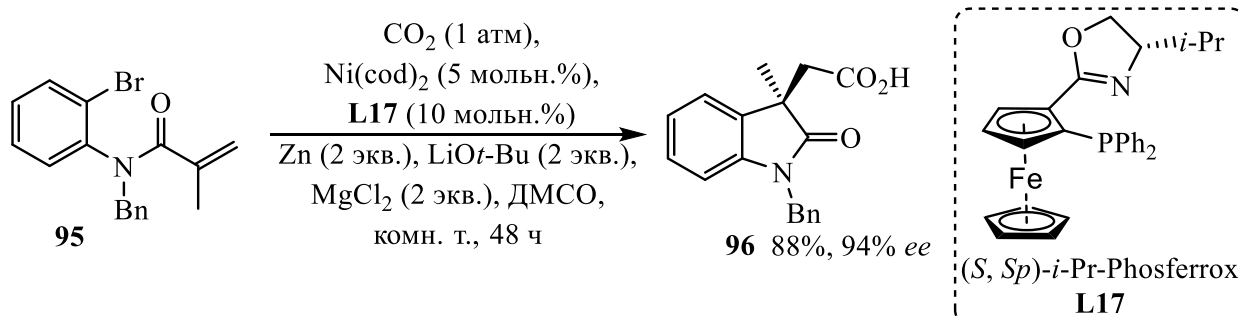
В работе [61] представлен энантиоселективный синтез 3,3-дизамещенных-2,3-дигидробензофуранов путем каскадной реакции Хека-Мацуды / Стилле. Арендиазониевые соли **92** с электронодонорными или электроноакцепторными заместителями способны вступать в реакцию с оксидом углерода и тетраметил- или тетрафенилоловом **93** при использовании каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*S,S*)-**L22** в присутствии ZnCO₃ в результате чего получается дигидробензофуран **94** (схема 44). Синтез можно проводить как в ДМФА, так и в ацетоне.

Схема 44.



В 2021 году группа W. Kong впервые сообщила о катализируемом никелем асимметрическом восстановительном карбоксилировании активированных амидов с диоксидом углерода [62]. Реакция *N*-бензил-*N*-(2-бромфенил)метакриламида **95** с применением каталитической системы $\text{Ni}(\text{cod})_2$ / **L17**, цинковой пыли в качестве восстановителя, LiOt-Bu в качестве основания и MgCl_2 в качестве кислоты Льюиса для активации инертного CO_2 приводит к образованию оксиндол-3-уксусной кислоты **96** с выходом 88% и 94% *ee* (схема 45).

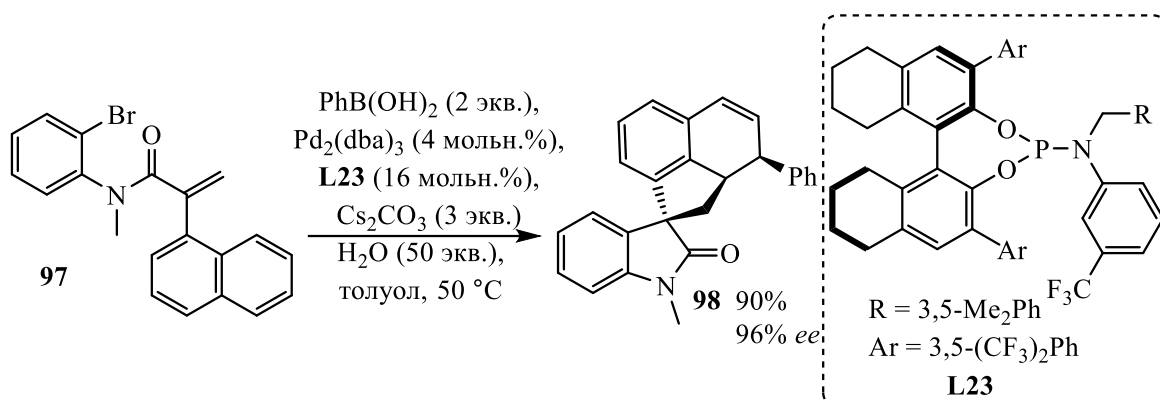
Схема 45.



В 2021 году Ming Chen и его коллеги сообщили о палладий-катализируемой асимметрической домино-реакции Хека / карбоциклизации / Сузуки *N*-(2-бромарил)-2-нафтилакриламидов. Кроме того, превращение обеспечивает уникальную стратегию деароматизации неактивированных нафталинов и открывает прямой доступ к ряду спирооксиндолов, содержащих три стереогенных центра, с высокими выходами в мягких условиях. Так, реакция между нафтилзамещенным акриламидом **97** и

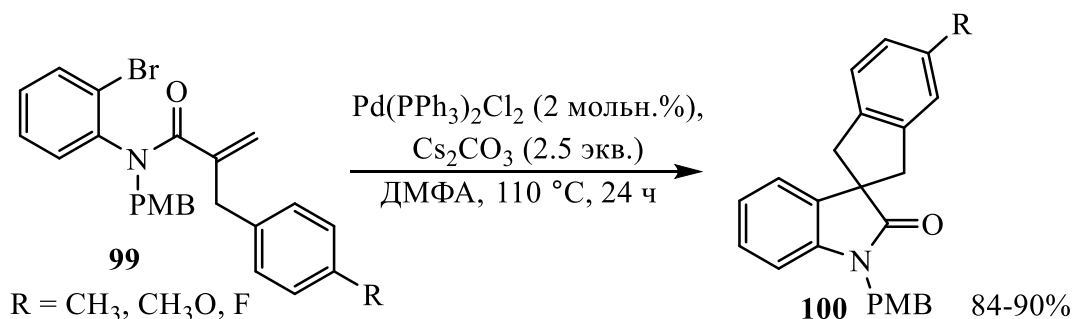
фенилбороновой кислотой с использованием каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / **L23** приводит к образованию целевого продукта **98** с выходом 90% и 96% *ee* (схема 46). Авторами было отмечено, что добавление воды и проведение синтеза при температуре 50 °С повышают как выход, так и энантиоселективность [63].

Схема 46.



В работе [64] представлена тандемная реакция Хека / функционализация С-Н для получения спироинданоксиндолов **100** с высокими выходами (схема 47). Стоит отметить, что достаточно 2 мольн.% коммерчески доступного палладиевого катализатора $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ для осуществления *5-exo-trig* циклизации Хека с последующей функционализацией неактивированной С-Н-связи, что подчеркивает практическую применимость синтетического метода в промышленном производстве.

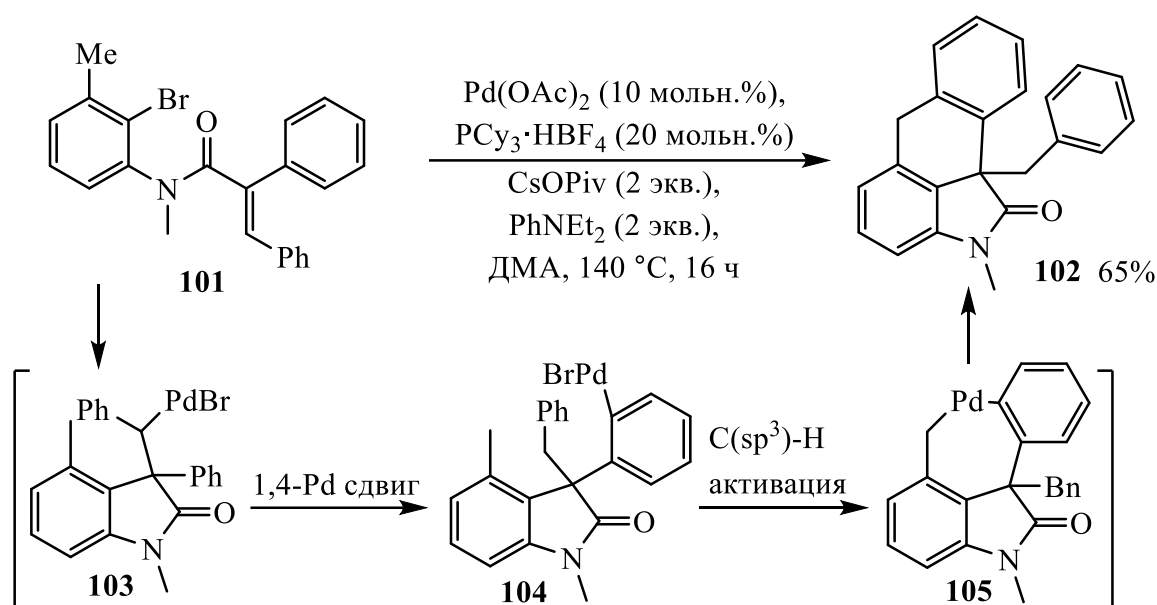
Схема 47.



Группа J. Zhu разработала палладий-катализируемый процесс карбопалладирования / 1,4-миграции палладия с активацией связи $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ и

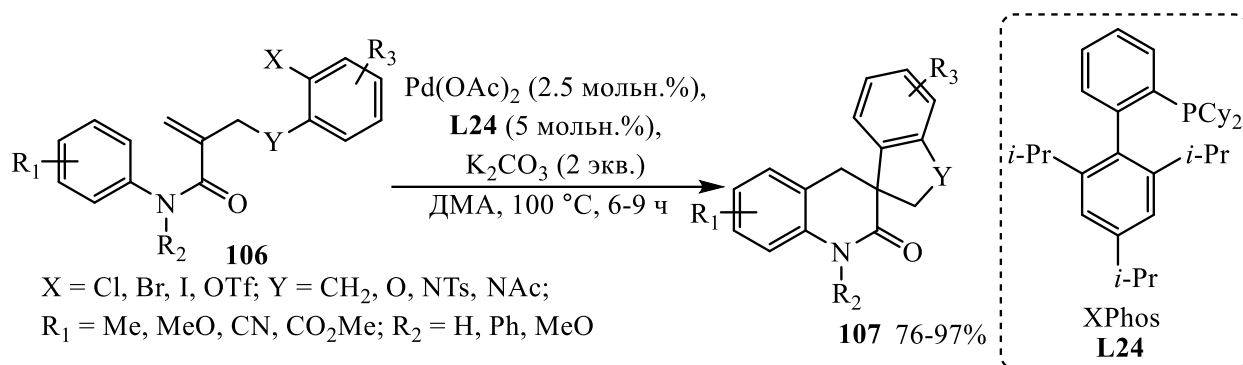
образованием С-С связи [65]. Арилпалладиевое соединение **104**, образующееся в результате 1,4-сдвига палладия, после вращения связи С-С активирует соседнюю метильную группу С4, образуя семичленное палладиевое соединение **105**, которое после восстановительного элиминирования дает [3,4]-конденсированные оксиндолы **102** (схема 48). Примечательно, что связь С(sp³)-Н метильной группы была хемоселективно активирована за счет связи С(sp²)-Н фенильной группы.

Схема 48.



Группа J. Zhu сообщила о новом методе, использующий Pd(OAc)₂ / XPhos в качестве каталитической системы для синтеза спиродигидрохинолин-2-онов **107**, содержащих фрагменты дигидрофурана, индолина и индана [66]. Эта реакция легко протекала с использованием всего 2.5 мольн.% Pd(OAc)₂ в качестве катализатора и давала спироциклические соединения **107** с хорошими выходами (схема 49). Реакция происходила по каскадной последовательности, включающей 5-*exo-trig*-циклизацию Хека с последующей внутримолекулярной прямой С-Н функционализацией.

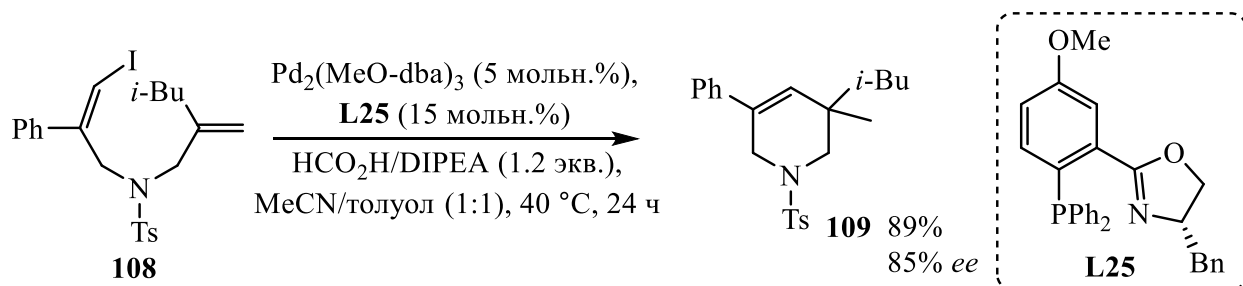
Схема 49.



1.3 Синтез шестичленных гетероциклов на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений

Восстановительную реакцию Хека и каскадные превращения применяют также в синтезе шестичленных гетероциклов. Группа Х. Tong успешно применила энантиоселективную восстановительную реакцию Хека для получения тетрагидропиридина **109** с высоким выходом и энантиоселективностью [67]. При использовании каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba}-\text{OMe})_3/\text{L25}$ и $\text{HCO}_2\text{H}/\text{DIPEA}$ в качестве источника гидрида в смеси растворителей MeCN/толуол при 40 °С целевой продукт **109** образуется с выходом 89% и 85% *ee* (схема 50).

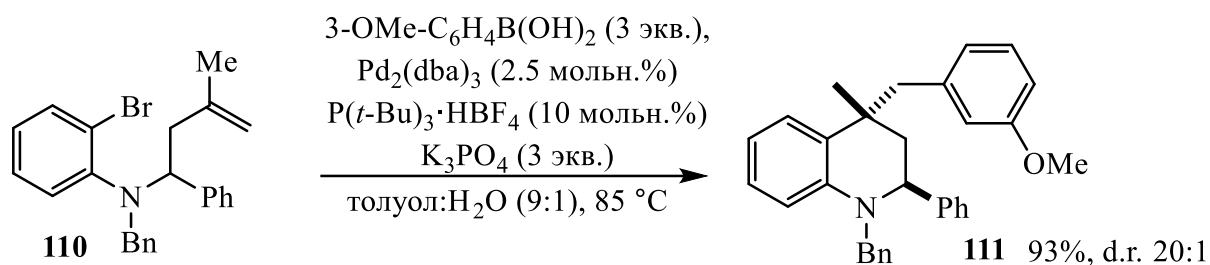
Схема 50.



Борорганические соединения являются перспективными соединениями благодаря их высокой реакционной способности, стабильности, возможностью сочетать в себе различные функциональные группы и

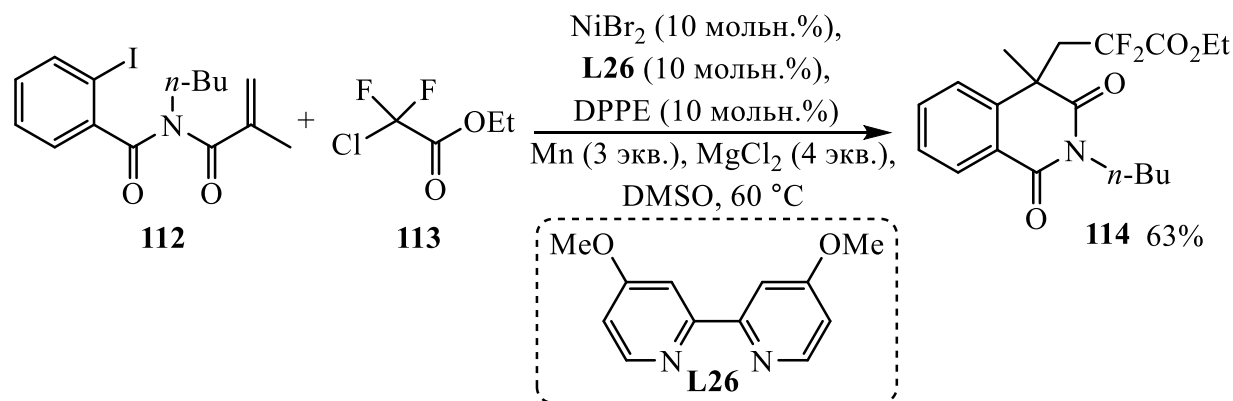
способности к реакциям образования связей C-C и C-X. Такие соединения успешно применяют в реакциях кросс-сочетания, в том числе каскадной реакции Хека / Сузуки. Каскадная реакция Хека / Сузуки стала эффективным инструментом для увеличения молекулярной сложности и получения разнообразных функционализированных веществ. Диастереоселективная реакция Хека-Сузуки была осуществлена J. Wilson и применена для синтеза тетрагидроизохинолинов (**111**) (схема 51). Стоит отметить, что в данную реакцию вступали как электронообогащенные, так и электронодефицитные бороновые кислоты, которые давали продукты реакции с отличным выходом и диастереоселективностью [68].

Схема 51.



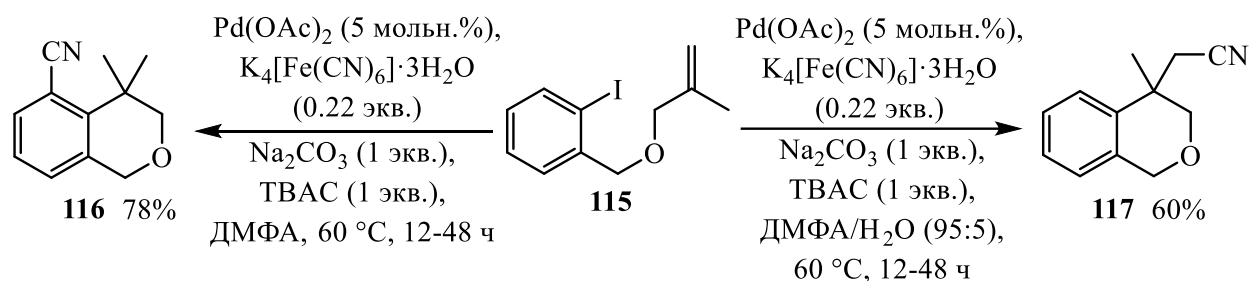
В работе [69] описана никель-катализируемая дикарбофункционализация алкенов для синтеза дифторкарбонил-изохинолин-1,3-дионов. Авторы оптимизировали условия реакции. Так, реакция 2-иод-*N*-метакрилоил-*N*-метилбензамида **112** с этилхлордифторацетатом **113** при использовании NiBr_2 и диаминового лиганда **L26** приводит к продукту **114** с выходом 63% (схема 52).

Схема 52.



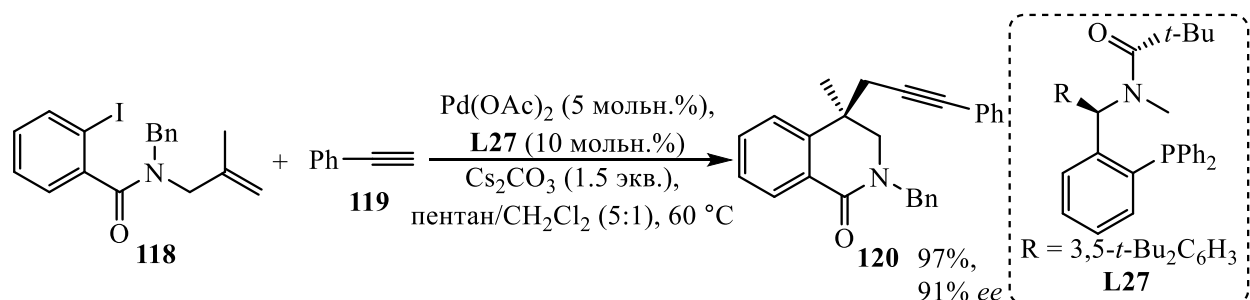
Y. Jia и его коллегами была исследована каскадная реакция Хека / цианирования [70]. Исследователями было обнаружено, что направление реакции зависит от различных параметров. При проведении реакции в условиях $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, ТВАС в ДМФА при 60 °С приводит к получению соединения **116** в результате внутримолекулярной активации С-Н связи через 1,4-миграцию палладия. При использовании в качестве растворителя смесь ДМФА/ H_2O 95:5 единственным продуктом является **117** с выходом 60% (схема 53). Повышение температуры снижает выходы и селективность данного превращения.

Схема 53.



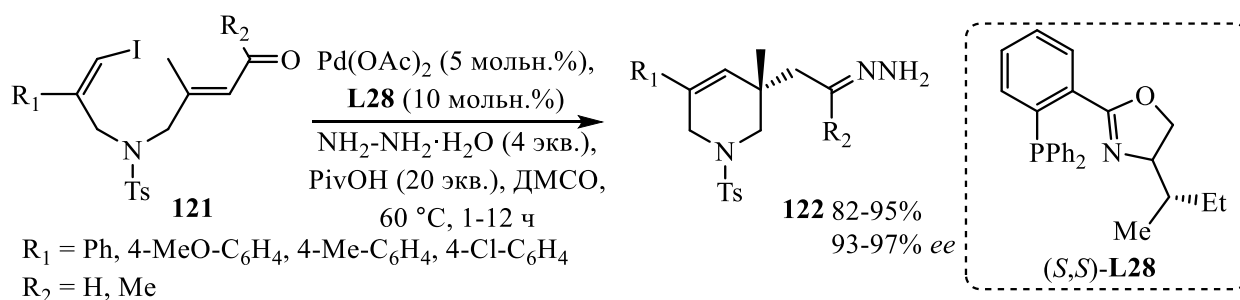
В 2019 году группа J. Zhang разработала высокоэнантиоселективную каскадную реакцию Хека / Соногаширы, катализируемую палладием и не содержащую медь, *N*-аллилкарбоксамидов **118** с терминальными алкинами **119** [71]. Авторами было проведено исследование с различными хиральными лигандами и обнаружили, что Ming-Phos **L27** приводил к наиболее высокой энантиоселективности (схема 54). Среди растворителей наилучшие результаты показала смесь пентан/ CH_2Cl_2 5:1.

Схема 54.



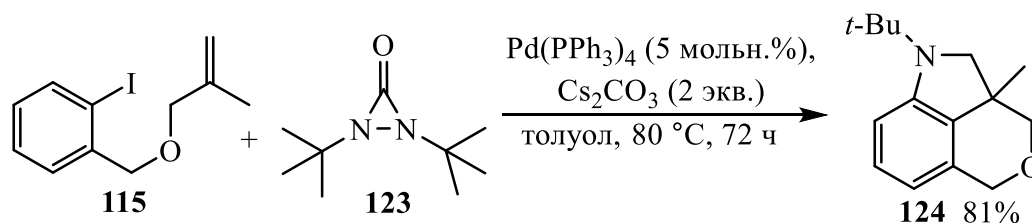
S. Yu и его коллеги осуществили асимметрическую внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека α,β -ненасыщенных гидразонов. Эта реакция примечательна не только образованием гидразона *in situ* посредством прямой конденсации енона/енала (**121**) и гидразингидрата, но и второй ролью исходного гидразинового реагента как восстановителя для эффективной регенерации катализатора. При использовании PivOH в качестве кислотной добавки авторам удалось повысить выход продукта и энантиомерный избыток (схема 55). Кроме того, гидразонная группа в продукте **122** обеспечивает универсальную и удобную основу для дальнейших химических превращений, демонстрируя синтетический потенциал данной каталитической реакции [72].

Схема 55.



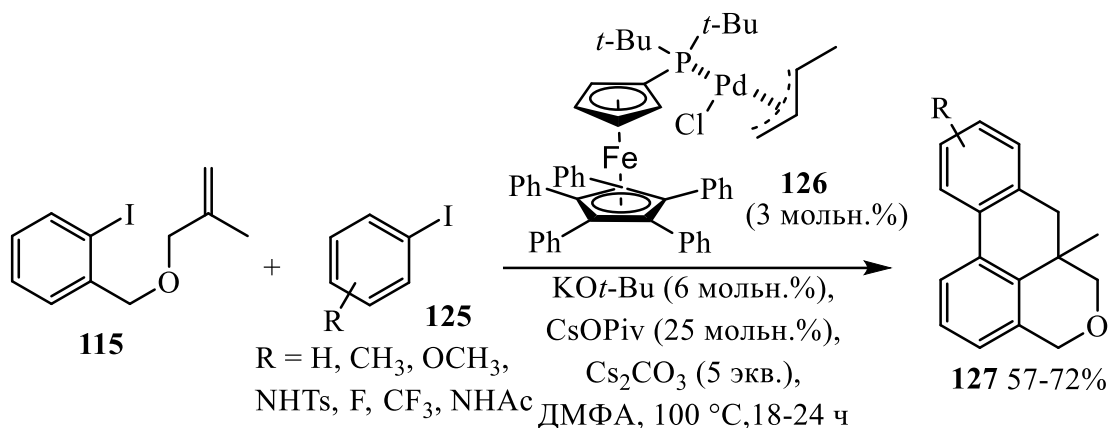
В 2014 году группа Y. Shi сообщила о новом превращении алкенилиодидов **115** с диазопиримидиноном **123** посредством тандемной реакции Хека / активации C–H / аминирования [73]. Реакция протекала с использованием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора и Cs_2CO_3 в качестве основания в толуоле при 80 °C, что позволяет получить конденсированное трициклическое соединение **124** с хорошим выходом (схема 56).

Схема 56.



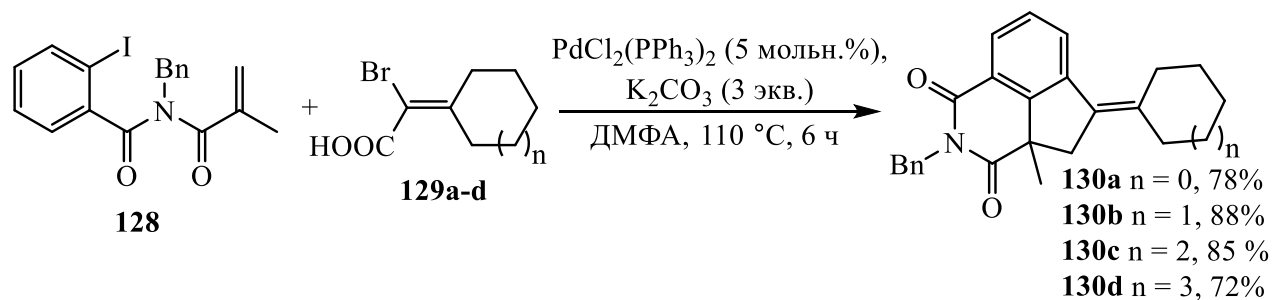
В этом же году М. Lautens и его коллеги разработали домино-реакцию через карбопалладирование / C-H-активацию с образованием трех новых C-C связей [74]. Продукты реакции **127** были получены при использовании катализатора **126**, Cs₂CO₃ в ДМФА из арилиодидов **115** и **125** (схема 57). Оказалось, что скорость реакции может быть увеличена при добавлении каталитического количества CsOPiv. Кроме того, электронодонорные заместители приводили к более высоким выходам по сравнению с электроноакцепторными.

Схема 57.



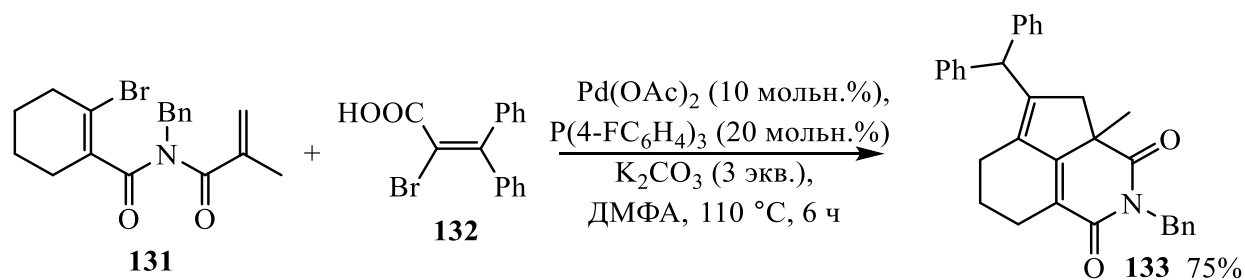
В 2021 году Y. Yang и др. показали палладий катализируемую каскадную реакцию Хека / [4+1] декарбоксилирующую циклизацию между *N*-бензил-2-иод-*N*-метакрилоилбензамидом (**128**) и различными α-бромакриловыми кислотами **129** для получения цикlopента[*de*]изохинолиндионов **130** с хорошими выходами [75]. Стоит отметить, что для данной реакции могут использоваться как диарил-, так и диалкилзамещенные акриловые кислоты. Бромакриловые кислоты **129a-d** с циклами различного размера, такими как пяти-, шести-, семи- и двенадцатичленные, прекрасно вступали в данную реакцию, обеспечивая получение продуктов **130a-d** с хорошими выходами (схема 58). Гетероциклические и мостиковые системы, включая тетрагидропиран, тетрагидротиопиран и адамантан также успешно могут быть применены в данном превращении.

Схема 58.



В 2024 году эта же группа исследователей продемонстрировали уникальный метод синтеза трициклических конденсированных пиридиндионов путем внутримолекулярной реакции Хека / $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ активации с последующим захватом α -бромакриловыми кислотами. Так, α -бромакриловая кислота **132** может реагировать с 2-бром-*N*-метакрилоилциклогекс-1-ен-1-карбоксамидом **131** с образованием продукта **133** с выходом 57% в каталитической системе, состоящей из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и K_2CO_3 в ДМФА при 110 °C. Авторы провели скрининг различных параметров для улучшения выхода реакции. При использовании других палладиевых катализаторов, таких как PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{dba})_2$ и $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_2$, не наблюдалось улучшение результата. Сначала реакцию осуществляли без лиганда, впоследствии, $\text{P}(\text{4-FC}_6\text{H}_4)_3$ оказался наиболее эффективным лигандом при исследовании влияния лиганда, выход повысился до 75% (схема 59). Попытки взять другие основания (KOAc , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 и K_3PO_4) и растворители (ДМА, NMP, MeCN и диоксан) не увенчались успехом, все они показали худшую эффективность [76].

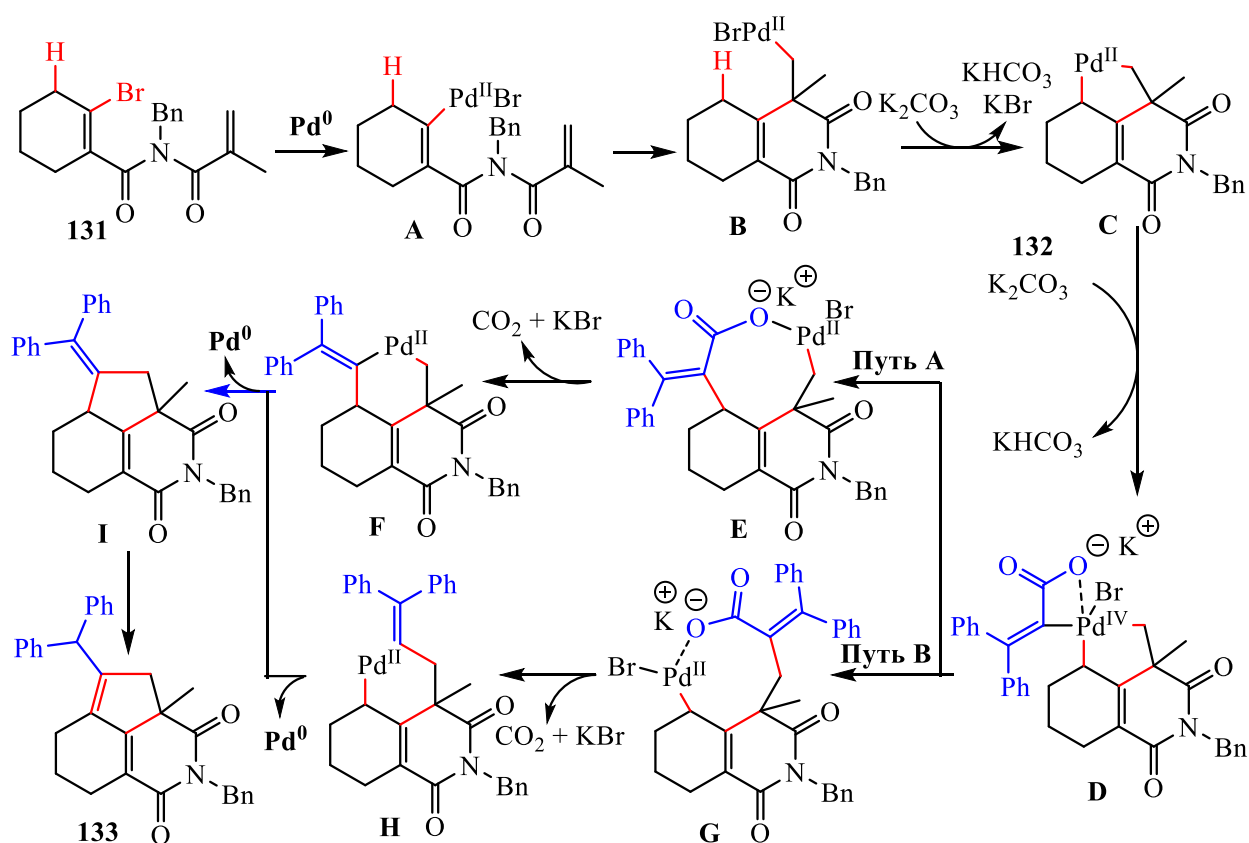
Схема 59.



Авторами был предложен следующий механизм. Первоначально окислительное присоединение циклоалкенилбромиды **131** к $\text{Pd}(0)$ с

последующим внутримолекулярным карбопалладированием генерирует интермедиат **B**, который затем подвергается C(sp³)-H активации с образованием конденсированного палладиевого цикла **C**. Затем **C** захватывается α-бромакриловой кислотой **132** с образованием промежуточного соединения палладия(IV) **D** посредством окислительного присоединения. Далее, восстановительное элиминирование интермедиата **D** приводит к образованию двух региоизомеров палладацикла **E/G** (пути **A** и **B**), что сопровождается выделением углекислого газа и образованием шестичленного палладиевого цикла **F/H** путем декарбоксилирования. Наконец, восстановительное элиминирование интермедиата **F/H** приводит к образованию **I**, который далее изомеризуется с образованием продукта **133** (схема 60).

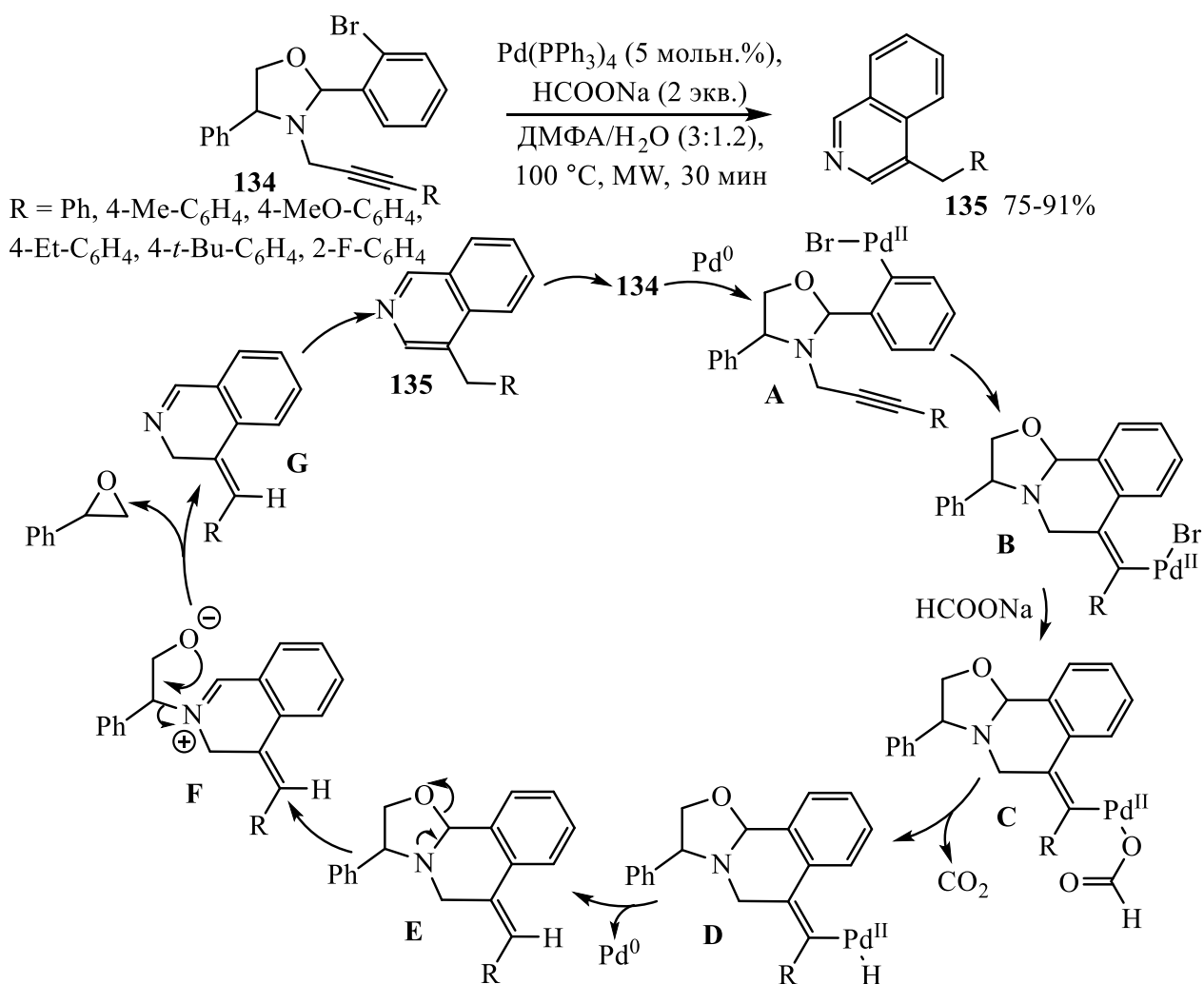
Схема 60.



Авторами статьи [77] разработана эффективная палладий-катализируемая реакция *N*-пропаргилоксазолидинов для построения 4-

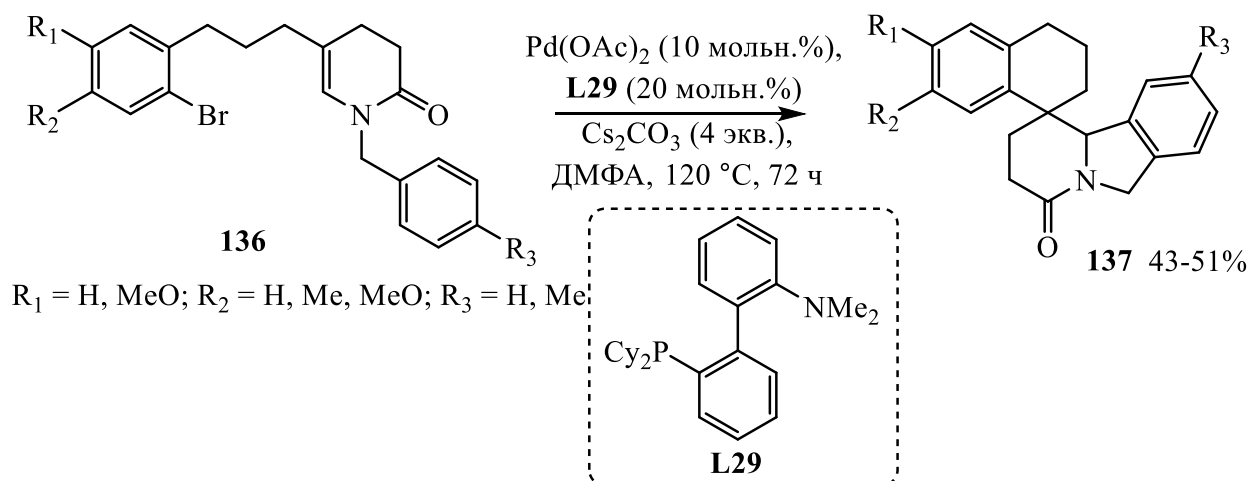
замещенных изохинолинов под микроволновым облучением. Данное превращение протекает через последовательный палладий-катализируемый каскад восстановительной циклизации / раскрытия цикла / ароматизации. В этом процессе также происходит расщепление связей C–O и C–N в оксазолидиновом кольце. Реакция *N*-пропаргиллоксазолидина **134**, катализируемая $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в присутствии HCOONa в смеси ДМФА/ H_2O приводит к образованию продукта **135** (схема 61). Причем, в статье отмечается важность добавления воды, без этой добавки желаемый продукт не наблюдается. Стоит отметить также, что микроволновое облучение позволяет сократить время реакции, вместо 18 часов, реакцию можно осуществить за 30 минут.

Схема 61.



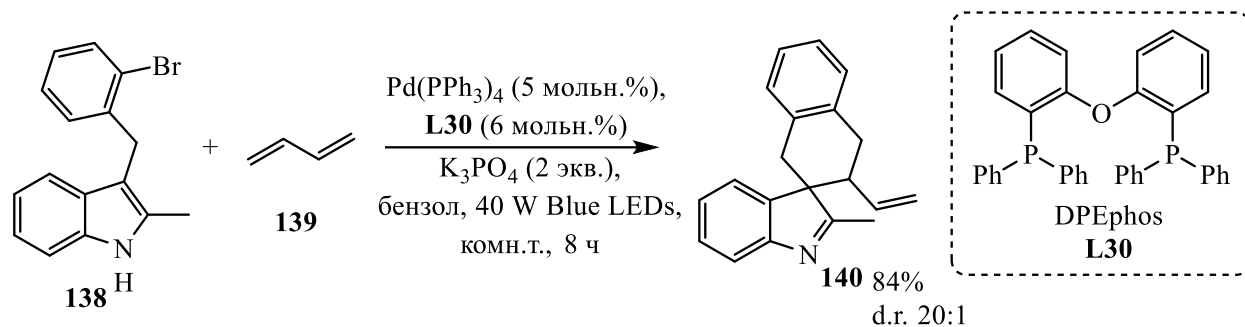
В 2009 году группа Maier раскрыла новую реакцию функционализации алкенилциклолактамов по Хеку / C-H функционализации, что позволило получить ряд новых спиропентациклических соединений **137** из енамидов **136** (схема 62) [78].

Схема 62.



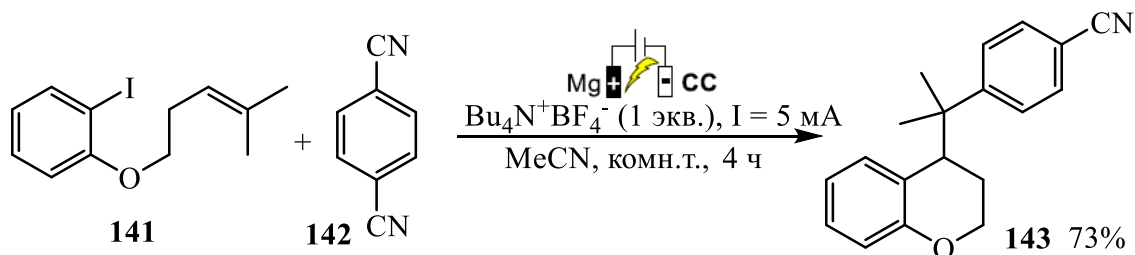
В работе [79] описана каскадная асимметрическая реакция деароматизации индолов через фотовозбужденную Pd-катализируемую 1,2-бискарбофункционализацию 1,3-бутадиенов. Экспериментальные и вычислительные исследования механизма подтвердили радикальный путь. Реакцию производного 2-метил-индола **138** и 1,3-бутадиена **139** осуществляли в условиях фотоиндуцированного палладиевого катализа. В результате оптимизации сделан вывод, что наилучшие результаты достигаются в каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и DPEphos (**L30**). Скрининг оснований показал, что основание играет решающую роль в результате, поскольку при использовании других оснований, отличных от K_3PO_4 , наблюдались более низкие выходы и значения d.r.. Таким образом в оптимальных условиях целевой спироиндоленин **140** был получен с выходом 84% при d.r. >20:1 (схема 63).

Схема 63.



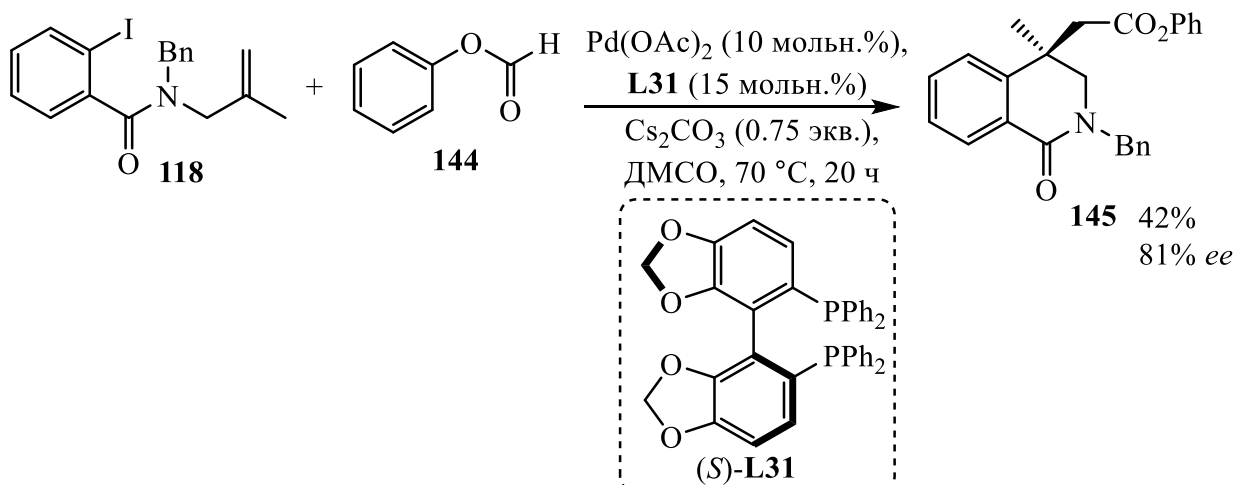
Авторы статьи [80] применили электровосстановительную внутримолекулярную циклизацию Хека в синтезе бензоконденсированных кислородсодержащих гетероциклов. Реакция 1-иод-2-((4-метилпент-3-ен-1-ил)окси)бензола (**141**) и терефталонитрила (**142**) при использовании неразделенной ячейки при электролизе при постоянном токе 5 мА в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$ в ацетонитриле приводит к образованию хромана **143** с выходом 73% (схема 64).

Схема 64.



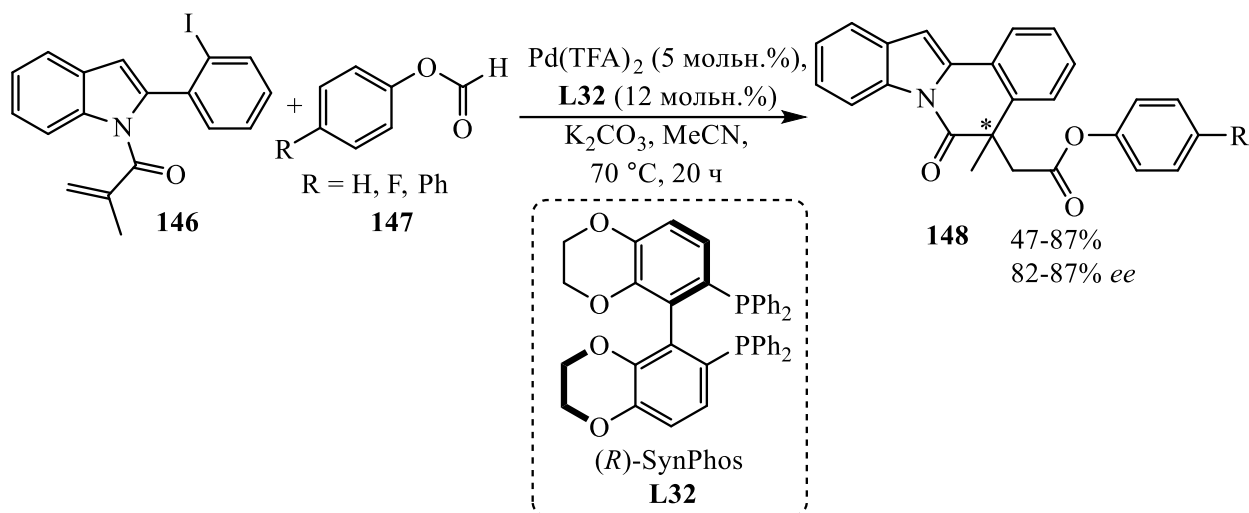
В 2019 году группа Y. Zhang [81] сообщила о палладий-катализируемой асимметрической каскадной реакции Хека / карбонилирования арилиодбензолов **118** с фенилформиатом **144**, что привело к синтезу энантиочистых четвертичных 3,4-дигидроизохинолинов **145** (схема 65). Авторы описали также вероятный механизм реакции, в которой фенилформиат выступал как в качестве источника CO, так и нуклеофила.

Схема 65.



А в 2024 году D. Chi и его коллегами разработан каскадный процесс циклизации / карбонилирования индолов (**146**) с арилформиатами (**147**) для доступа к функционализированным эфирам с индоло[2,1-*a*]изохинолиновой структурой (**148**) [82]. Кроме того, реализован асимметрический вариант с использованием хирального фосфинового лиганда, что позволяет получать индоло[2,1-*a*]изохинолины **148** с хорошими выходами и энантиоселективностью (схема 66).

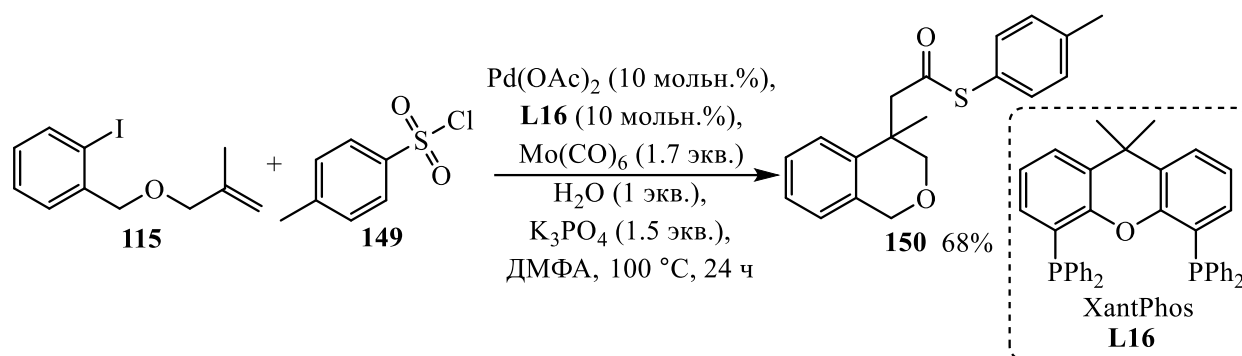
Схема 66.



В работе [83] представлена палладий-катализируемая каскадная реакция Хека / карбонилирования с использованием арилсульфонилхлоридов для синтеза функционализированных тиоэфиров. В качестве исходных соединений авторами были выбраны 1-иод-2-(((2-

метиллил)окси)метил)бензол (**115**) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (**149**). В результате оптимизации условий реакции данное превращение осуществляли в присутствии $\text{Mo}(\text{CO})_6$ в ДМФА при 100 °С в течение 24 ч с $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в качестве предкатализатора, основания K_3PO_4 и H_2O в качестве добавки (схема 67). Авторами были протестированы различные моно- и бидентатные лиганды, где наибольшую эффективность показал XantPhos (**L16**). Стоит отметить, что реакция реализуется и без добавления H_2O , при этом выход продукта реакции **150** повышается с 68% до 82%.

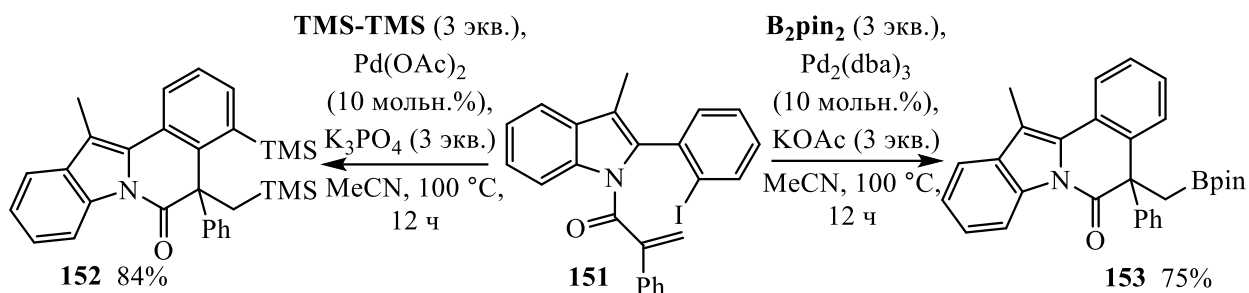
Схема 67.



Yun Liang и др. изучали хемоселективные домино-реакции Хека / дисиллирования и Хека / боририрования для получения индол[2,1-*a*]изохинолинов [84]. Авторами были разработаны оптимальные условия, позволяющие получать разнообразные дисиллированные тетрациклические индоло[2,1-*a*]изохинолины с выходами от умеренных до отличных. Реакцию между 1-(2-(2-иодфенил)-1*H*-индол-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-оном (**151**) и гексаметилдисианом проводили в ДМФА при использовании $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_3PO_4 при 100 °С. Авторы отмечают, что фосфиновые лиганды, включая PPh_3 , $\text{P}(\text{o-толил})_3$, $\text{P}(\textit{t-Bu})_3$ и XantPhos, оказывают сильно негативное влияние на данное превращение, выход продукта **152** значительно снижался. В случае боририрования, исследователями подобраны отдельный набор условий, обеспечивающий получение целевых продуктов с хорошими выходами. Таким образом, наилучшие результаты были получены при комбинации

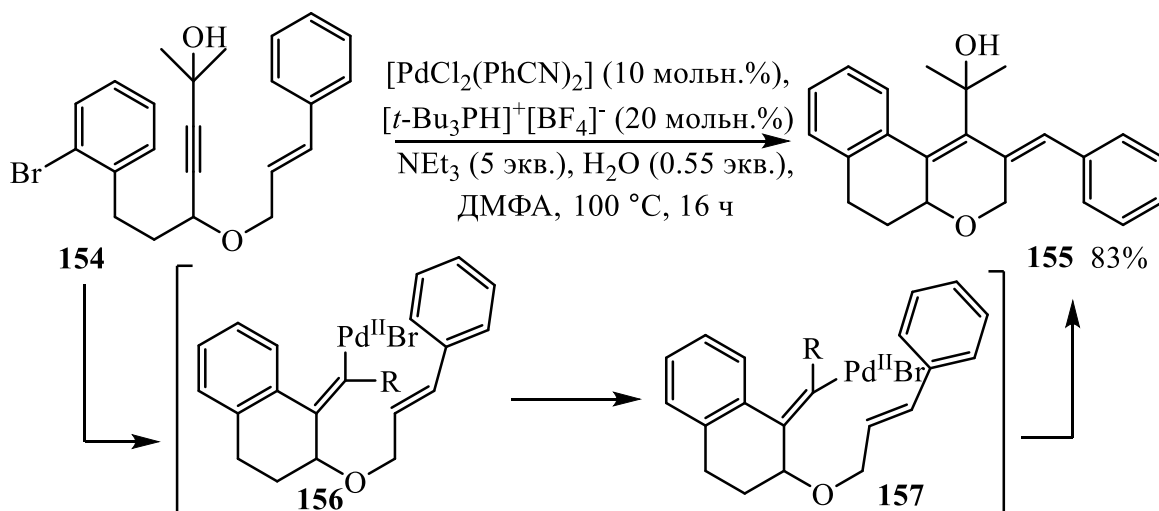
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, KOAc в MeCN при 100 °C с образованием целевого продукта **153** с выходом 75% (схема 68).

Схема 68.



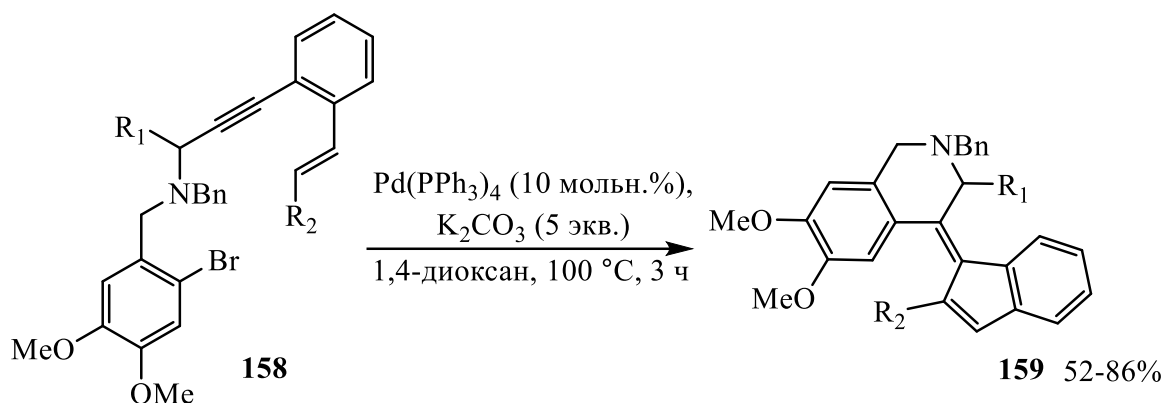
В 2015 году D. B. Werz и др. сообщили о каскадной реакции карбопалладирования / Хека для построения трициклических систем [85]. Непредельное соединение **154** вступает в циклизацию с использованием каталитической системы $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ / $[t\text{-Bu}_3\text{PH}]^+[\text{BF}_4]^-$, основания Et_3N и H_2O в ДМФА при 100 °C приводит к образованию трициклического продукта **155** с выходом 83% (схема 69). Предполагается, что реакция протекает через последовательность 6-*exo-dig* и 6-*exo-trig* с заключительным β -элиминированием гидроида. Однако промежуточное соединение *син*-присоединения, образующееся в результате первого карбопалладирования, не способно подвергнуться второму карбопалладированию **156**, поэтому претерпевает *E/Z*-изомеризацию в **157** с последующей реакцией Хека.

Схема 69.



Р. Т. Perumal сообщил о синтезе инденилидентетрагидроизохинолинов **159** из броменинов **158** путем двойной циклизации Хека [86]. Причем данная реакция протекает с субстратами с различными функциональными группами и дает продукты с умеренными и хорошими выходами (схема 70).

Схема 70.

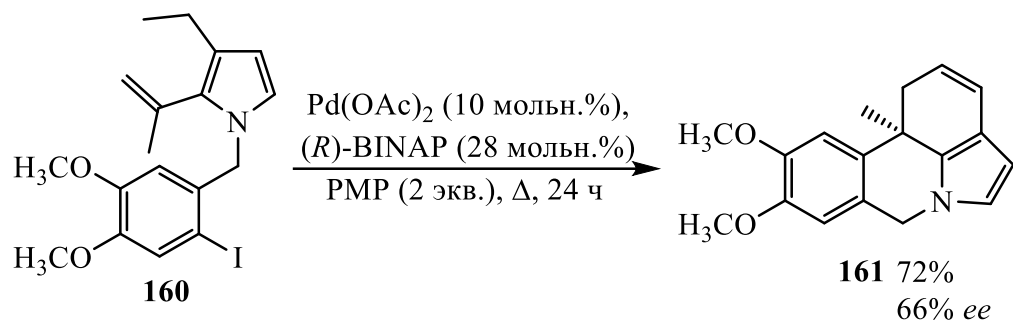


$\text{R}_1 = \text{H, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{3-фуранил, 2-тиофенил}$

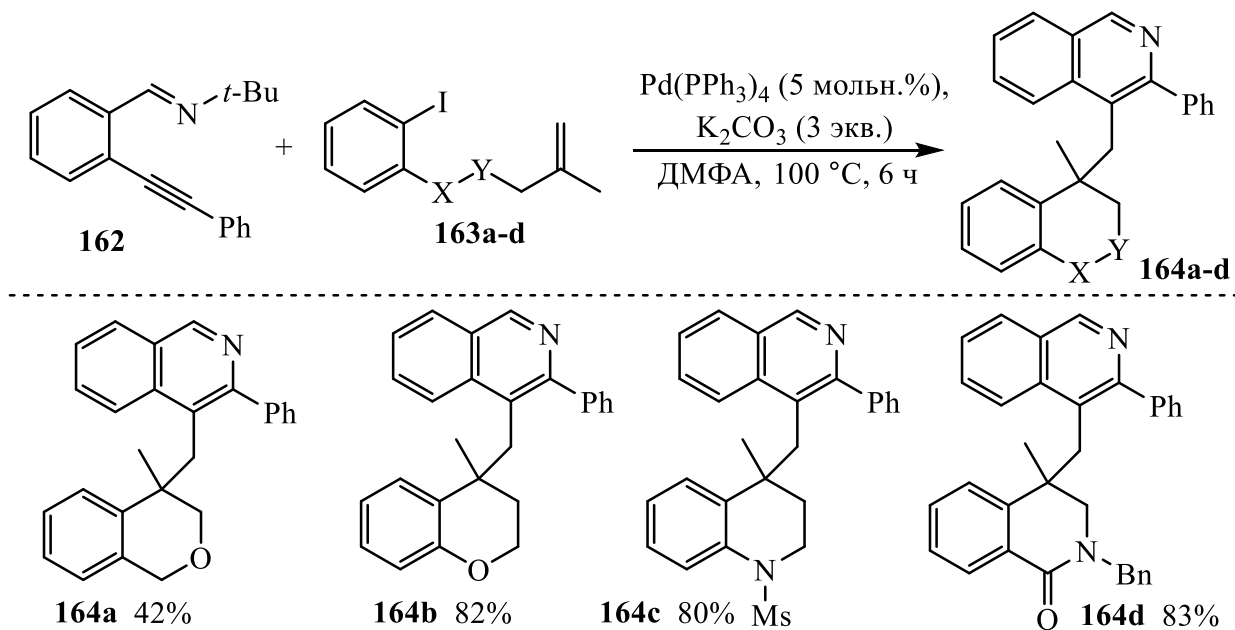
Быстрым и эффективным доступом к широкому спектру энантиомерно обогащенных аналогов Ликорана алкалоидов *Amaryllidaceae* может выступать асимметрическая каскадная реакция Хека / Хека [87]. *N*-Бензил-2,3-диалкенилпирролы **160** подвергаются последовательным 6-*exo* / 6-*endo* циклизациям с образованием энантиомерно обогащённых пирролофенантридинов **161**. (*R*)-BINAP показал себя как наиболее эффективный хиральный фосфиновый лиганд. Стоит отметить, что выбор основания и растворителя имеет решающее значение для проведения данного превращения. Авторами было показано, что использование основания РМР минимизирует конкурирующий перенос гидрида, увеличивая выход циклизованного продукта. Исследователями были испробованы различные растворители, ацетонитрил повысил энантиоселективность, по сравнению с толуолом, ТГФ, EtOH, ДМФА. Так, 2,3-диалкенилпиррол **160** в условиях $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / (*R*)-BINAP, РМР в ацетонитриле при кипении в течение 24 ч приводит к образованию продукта **161** с выходом 72% и 66% *ee* (схема 71).

Схема 71.



В 2017 году группа Т. Yao представила тандемную реакцию иминов *o*-алкинилбензальдегида **162** с замещенными иодбензолами **163a-d** для получения 4-алкилированных изохинолинов **164a-d** с хорошим и отличным выходом, используя $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора [88]. Данная методика может быть успешно применена для получения изохроманов (**164a**), хроманов (**164b**), тетрагидрохинолинов (**164c**) и дигидроизохинолинонов (**164d**), содержащих изохинолиновый фрагмент (схема 72).

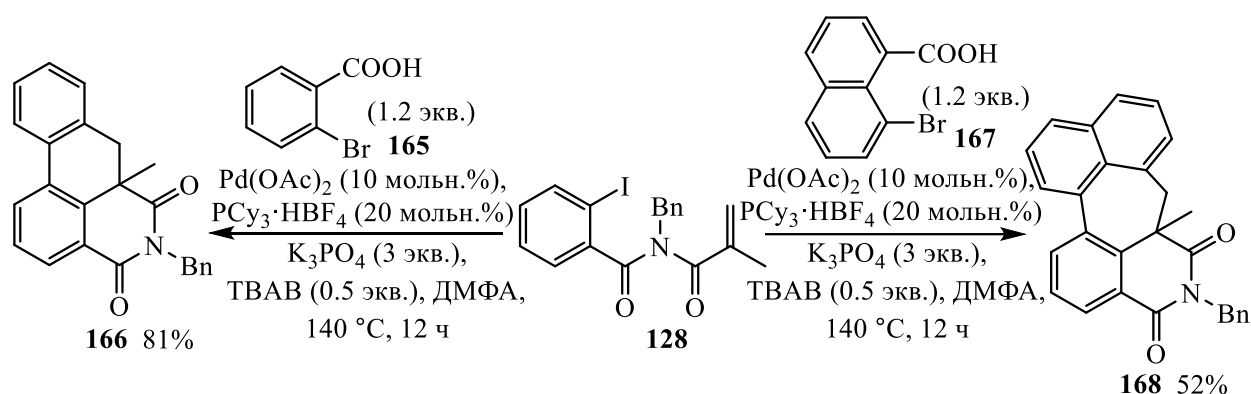
Схема 72.



В 2019 году Y. Yang и его коллеги продемонстрировали простой метод синтеза конденсированных дибензоизохинолиндионов с высокой региоселективностью посредством реакции Хека / активации C–H связи / декарбоксилирования [89]. Первоначально авторами было исследовано

взаимодействие 2-иодметил-*N*-(2-фенилакрилоил)бензамида **128** и *o*-бромбензойной кислоты **165** при использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ в присутствии основания K_2CO_3 в ДМСО при 140 °С для получения дибензоизохинолиндиона **166** с хорошими выходами (схема 73). При использовании 8-бром-1-нафтойной кислоты **167** в аналогичных условиях реакции был получен семичленный полициклический продукт – производное дигидроциклогепта[*de*]нафталенконденсированного изохинолиндиона **168** с умеренным выходом.

Схема 73.

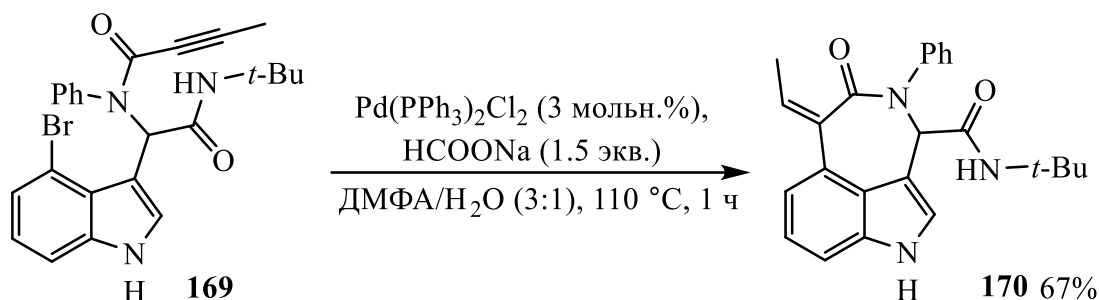


1.4 Синтез семичленных гетероциклов на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений

Восстановительная реакция Хека может быть успешно применена в синтезе производных азепино[3,4,5-*cd*]индолов, сультонов, сультамов, 3-бензазепинов и бензоксепинов. Так, реакция пропаргиламида **169** в присутствии 3 мольн.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, формиата натрия в качестве источника гидрида, смеси ДМФА/ H_2O 3:1 при 110 °С приводит к образованию азепино[3,4,5-*cd*]индола **170** с выходом 67% (схема 74). При использовании смеси *i*-PrOH/ H_2O 3:1 выход снижается до 15%, а также увеличивается время протекания реакции. Чтобы увеличить выход реакции в последнем случае

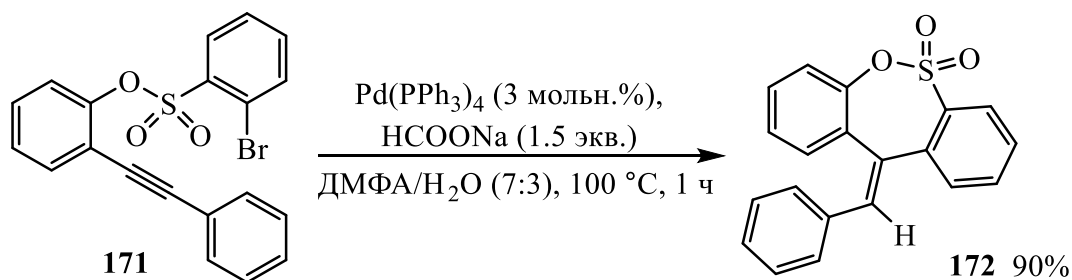
авторы увеличили загрузку катализатора до 12 мольн.% и выход составил 49%. Проведение реакции в чистом изопропаноле дало только следы **170** [90].

Схема 74.



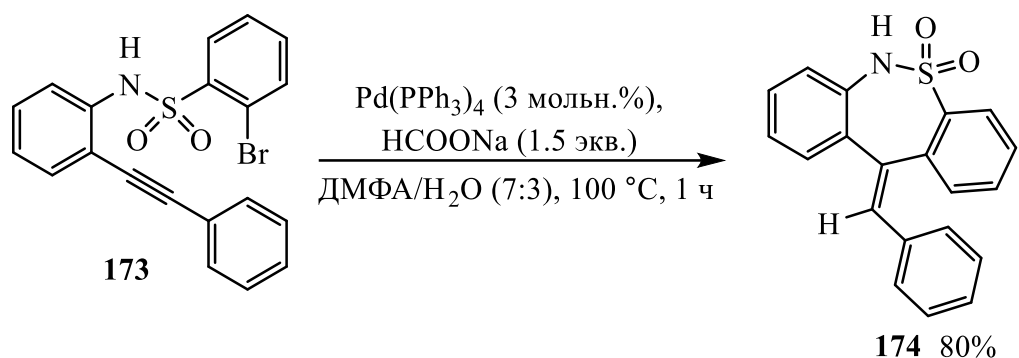
В работе [91] представлен синтез семичленных конденсированных сультонов путем восстановительной циклизации Хека. Внутримолекулярная восстановительная циклизация Хека соединения **171** с 3 мольн.% $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 1,5 экв. HCOONa в смеси ДМФА/ H_2O 7:3 при 100 °C в течение 1 ч приводит к 7-экзоциклизovanному продукту **172** в виде *Z*-изомера (схема 75). Структура подтверждена методом РСА. Увеличение времени и температуры приводит к значительному разложению продукта. Стоит отметить, что в отсутствие воды реакция не протекает. Авторы также провели синтез с использованием D_2O вместо H_2O , чтобы понять, что выступает в качестве источника гидрида: вода или формиат натрия. И они получили сультон **172** как единственный продукт с тем же выходом (90%), что и ранее. Дейтерированного продукта не было обнаружено. Таким образом, они доказали, что олефиновый водород образуется из формиатной группы, а роль воды в этой восстановительной реакции Хека может заключаться только в ионно-парном разделении формиата натрия.

Схема 75.



Аналогично в тех же самых условиях реакции S. Das и его коллеги осуществили синтез трициклических сультамов **174** из сульфонида **173** (схема 76) [92]. Конфигурация образующейся экзоциклической двойной связи была определена при помощи NOESY.

Схема 76.



В 2015 году Erik V. Van der Eycken и его коллеги получили 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*d*]азепины по восстановительной реакции Хека [93]. Таким путем были получены 3-бензазепины **176**, **178a-c** с различными заместителями из пропаргиламидов **175**, **177a-c** (схема 77, 78). Авторами были рассмотрены несколько аспектов, связанных с областью применения субстрата и оптимальным распределением необходимых функциональных групп, что привело к созданию небольшой библиотеки соединений. Стоит отметить, что синтез они осуществляли с использованием микроволнового излучения, что способствует быстрому протеканию реакции (15 минут).

Схема 77.

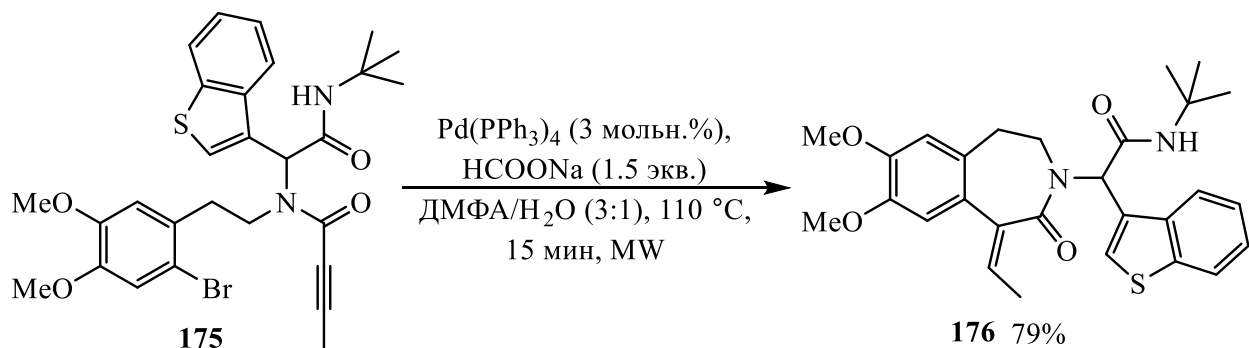
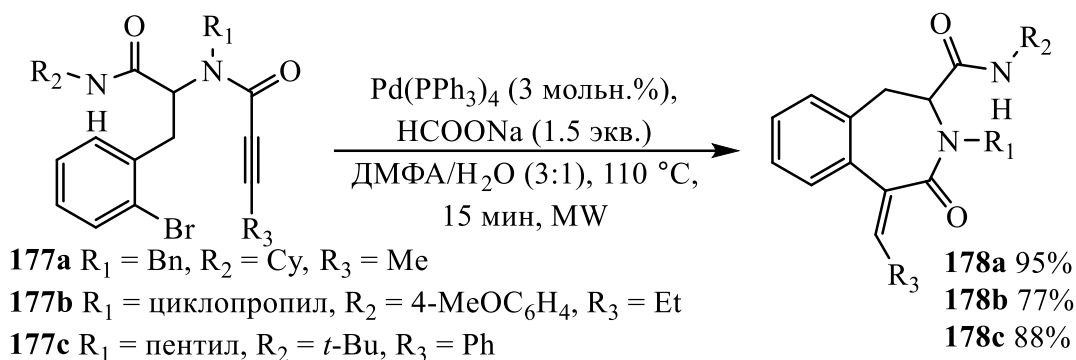
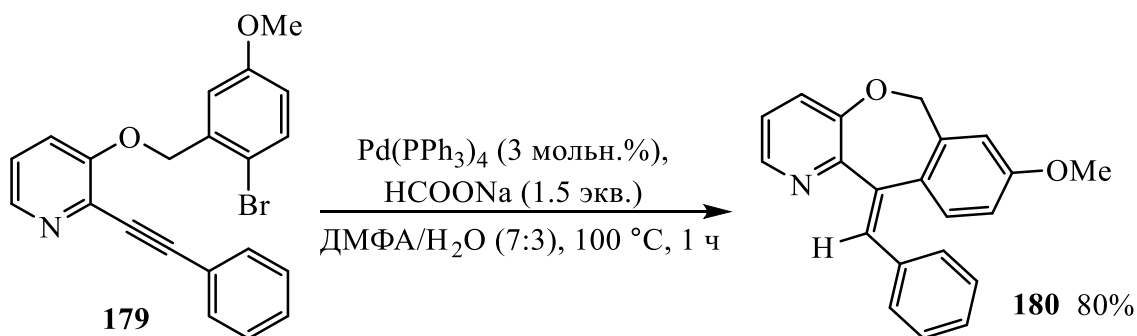


Схема 78.



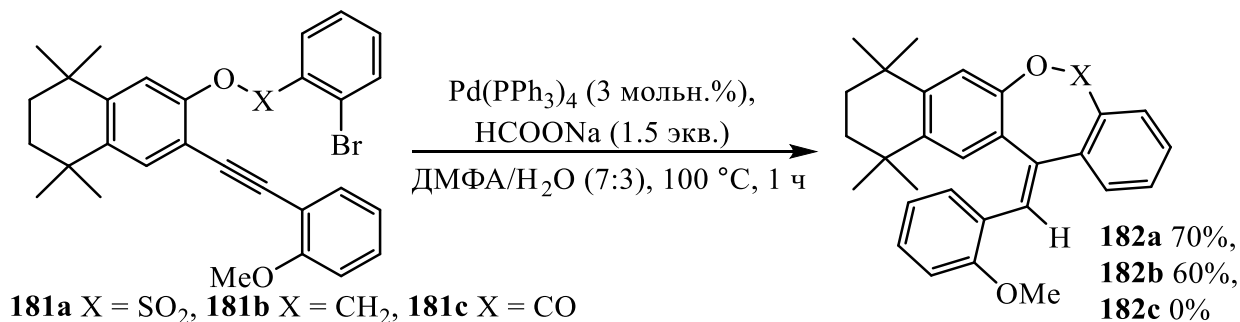
В статье [94] описан регио- и стереоселективный синтез пиридин-конденсированных производных бензоксепина **180** методом внутримолекулярной восстановительной циклизации Хека (схема 79).

Схема 79.



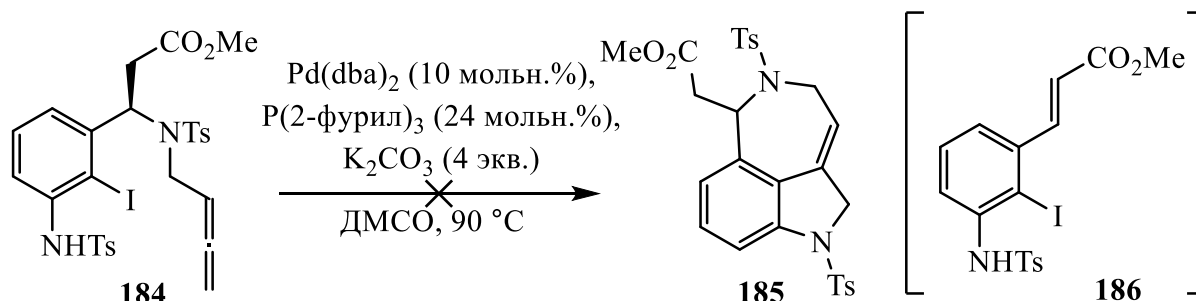
В 2023 году Т. Mitra и коллеги получили линейно конденсированные производные ретиноидов, основанный на восстановительной циклизации Хека [95]. Реакция дает умеренные или хорошие выходы ретиноидов **182a,b**, конденсированных с оксепаном и семичленным сульфеном; однако реакция получения семичленных лактонных конденсированных производных **182c** оказалась безуспешной (схема 80).

Схема 80.



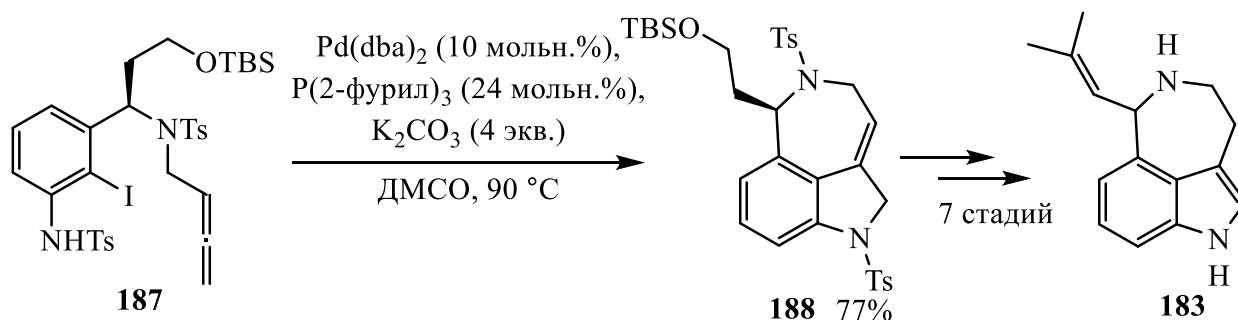
В работе [96] описан энантиоселективный формальный синтез (-)-аурантиоклавина (**183**). Основной трициклический скелет был синтезирован с использованием Pd-катализируемой каскадной реакции Хека / аллильного аминирования. Сначала авторы провели каскадную реакцию соединения **184** с использованием $\text{Pd}(\text{dba})_2$, трис(2-фурил)фосфин и K_2CO_3 в ДМСО при 90°C (схема 81). Однако соответствующее трициклическое алкилидениндолиновое производное **185** не было получено, а происходило отщепление тозиламидного фрагмента с образованием исключительно соединения **186**, вероятно, из-за кислотности α -протона метилового эфира.

Схема 81.



Для предотвращения наблюдаемой побочной реакции сложноэфирный фрагмент в соединении **184** был преобразован в соответствующий TBS-защищенный спирт **187**. Затем авторами была исследована каскадная циклизация с использованием TBS-защищенного субстрата в оптимальных условиях, и трициклическое алкилидениндолиновое производное **188** было получено с выходом 77% (схема 82).

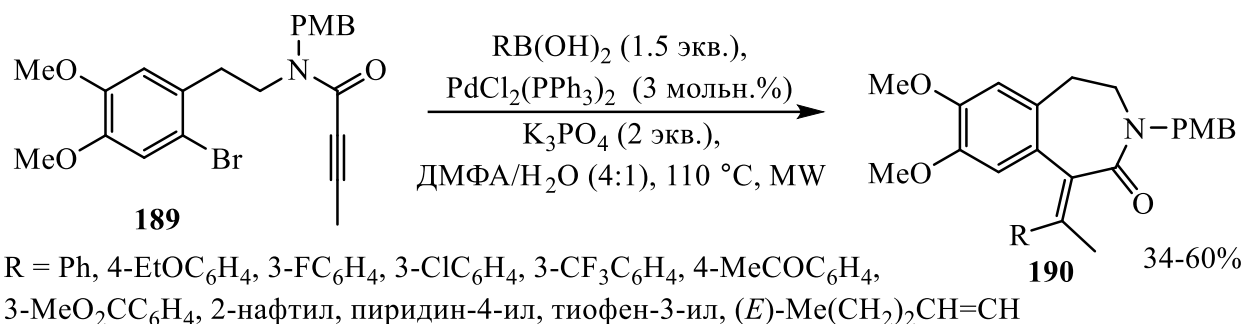
Схема 82.



В 2015 году группой Van der Eycken был предпринят подход к получению азотсодержащих гетероциклов с использованием каскадной

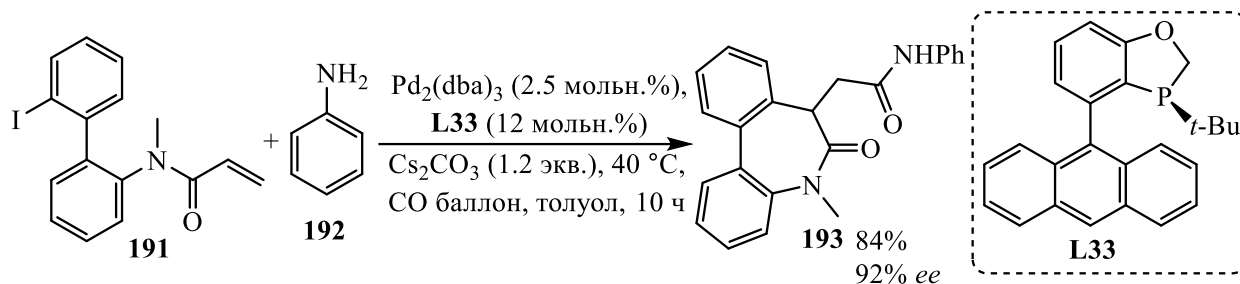
реакции Хека-Сузуки [97]. Реакция пропиоламидов **189** и бороновых кислот с использованием $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ в качестве катализатора и в присутствии добавки фосфата калия, а также микроволнового облучения приводит к производным бензазепинона **190** с умеренными или удовлетворительными выходами (схема 83). Новая углерод-углеродная связь образуется стереоселективно, и продукты **190** авторами были выделены в виде чистых (*E*)-изомеров.

Схема 83.



Huaanzi Hu и его коллегами было впервые реализовано энантиоселективное 7-*exo-trig* карбопалладирование / карбонилирование для получения семичленных дибензо[*b,d*]азепин-6-онов [98]. Циклизация *N*-(2'-иодо-(1,1'-бифенил)-2-ил)-*N*-метил-акриламида **191** при использовании анилина **192** в качестве нуклеофила, каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ / **L33**, Cs_2CO_3 в качестве основания и баллона CO приводит к продукту **193** с выходом 84% и 92% *ee* (схема 84). Авторами было обнаружено, что *орто*-замещенные анилины могли увеличивать энантиоселективность до 95% *ee*, но выход значительно снижался при наличии Cl или Ph в *орто*-положении. Анилины с электронодонорными заместителями в *пара*-положении, такими как Me, OMe и SMe, повышают выход продукта циклизации до 98% и энантиоселективность при этом составляет 92-97%.

Схема 84.

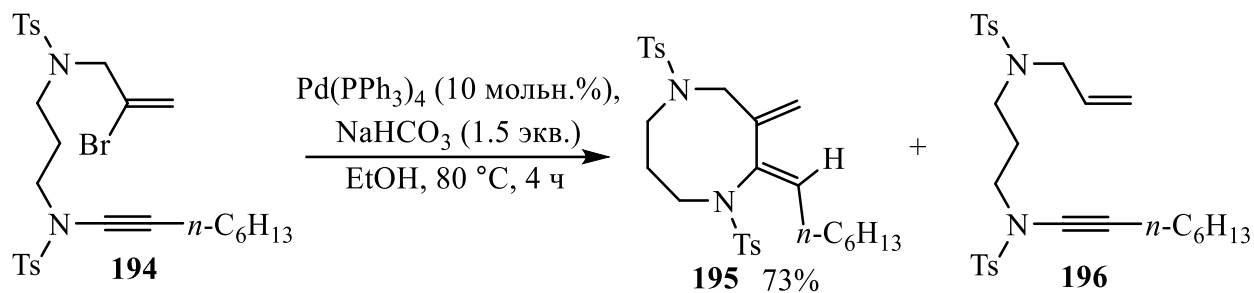


1.5 Синтез гетероциклов средних размеров на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений

Средние гетероциклы являются важными структурными компонентами некоторых биологически активных природных веществ и представляют собой перспективные соединения в медицинской химии. Однако они недостаточно представлены в химических библиотеках для скрининга. Получение средних циклов бывает сопряжено с некоторыми затруднениями из-за высокой степени трансаннулярного напряжения и неблагоприятных энтропийных факторов, особенно когда используются стратегии внутримолекулярной циклизации.

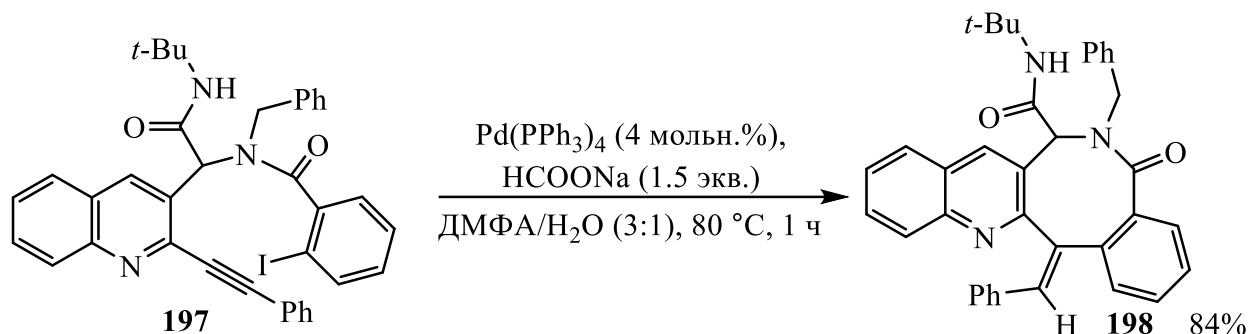
Е. Anderson и соавторы сообщили о восстановительной циклизации енина **194**, катализируемой палладием, используя этанол в качестве источника гидрида [99]. Авторы отмечают, что селективность зависит от размера образующегося кольца. В случае семи- и восьмичленного цикла помимо продукта циклизации **195** наблюдается побочный продукт замещения брома на водород **196**. Чтобы уменьшить содержание побочного продукта **196** авторам пришлось увеличить загрузку катализатора до 10 мольн.%, а также вместо K_2CO_3 или Cs_2CO_3 , которые успешно применяли в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов, взять NaHCO_3 в качестве основания (схема 85).

Схема 85.



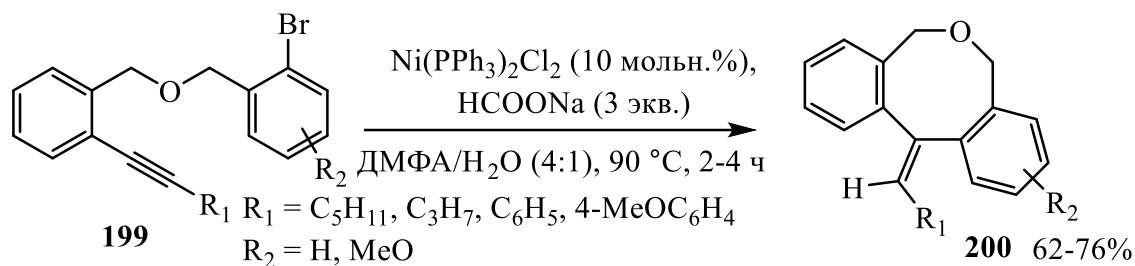
В работе [100] описан регио- и диастереоселективный синтез 1,2-дигидроазоцино[4,3-*b*]хинолин-3-онов **198** путем восстановительной реакции Хека. Оптимальные условия данного превращения включают использование формиата натрия, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ в смеси ДМФА/ H_2O 3:1 при 80°C (схема 86). Исследователи пробовали использовать муравьиную кислоту вместо формиата натрия, однако HCOOH не показал эффективность в данной реакции и образование продукта не наблюдалось.

Схема 86.



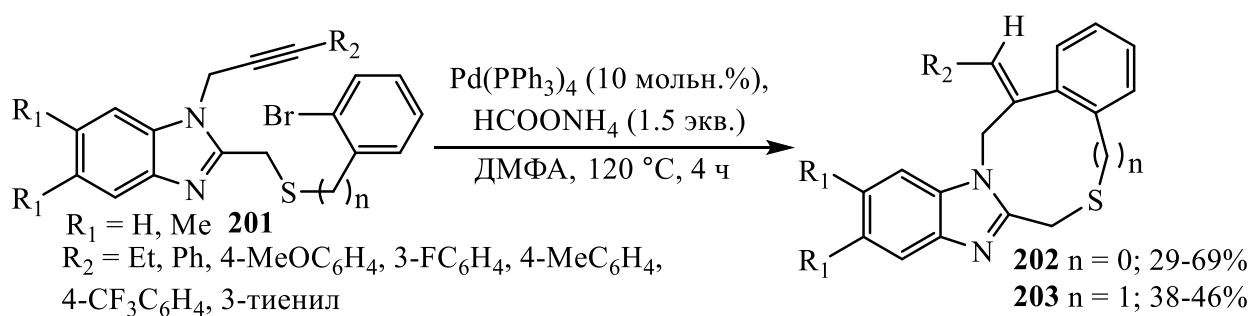
Т. Ghosh сообщил об эффективном синтетическом подходе к синтезу дибензо[*c,f*]оксоцинового фрагмента путем никель-катализируемой восстановительной реакции Хека [101]. В оптимизированных условиях реакции, где в качестве катализатора применяют $\text{Ni(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, в качестве восстановителя – формиат натрия в смешанной системе растворителей ДМФА/ H_2O , образуются 7,12-дигидро-5*H*-дибензо[*c,f*]оксоцины **200** с умеренными выходами (62–72%) (схема 87).

Схема 87.



Синтез серусодержащих гетероциклов с помощью реакций, катализируемых палладием, является менее распространенным методом, чем для других гетероциклов, поскольку известно, что серусодержащие соединения дезактивируют палладиевый катализатор и затрудняют реакцию. В статье [102] представлен синтез конденсированных с бензимидазолом тиазоцина **202** и тиазонины **203** через 8- или 9-*exo-dig* восстановительную циклизацию из 2-сульфанилированного производного бензимидазола **201** (схема 88). Формиаты аммония или натрия выступают в качестве источника гидрида. Прямое восстановление **201** является конкурирующей реакцией, однако образующийся побочный продукт образуется в минимальном количестве и может быть легко удален колоночной хроматографией.

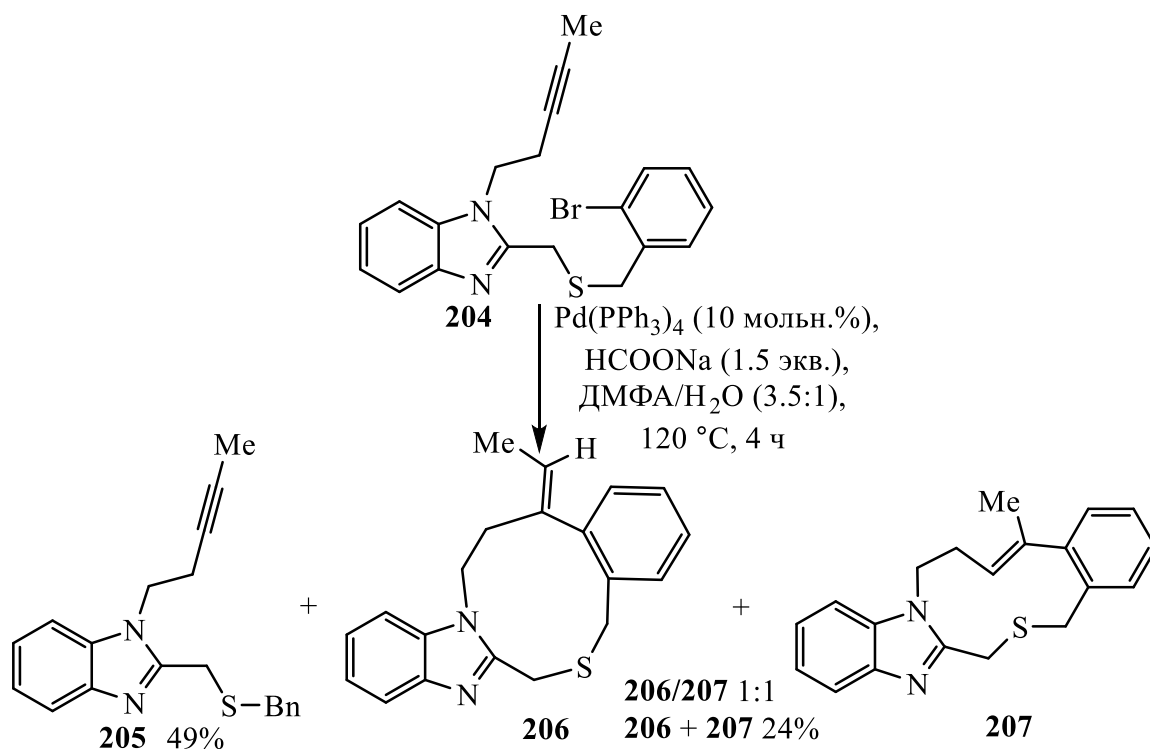
Схема 88.



В ходе этого же исследования авторы попытались расширить метод для получения десятичленных циклов, основным полученным продуктом был продукт восстановления **205** (выход 49%). Однако, исходная смесь также содержала два неразделимых циклических продукта, тиаценин **206** и тиазаундецин **207**, в соотношении **206/207** 1:1 и с суммарным выходом 24%

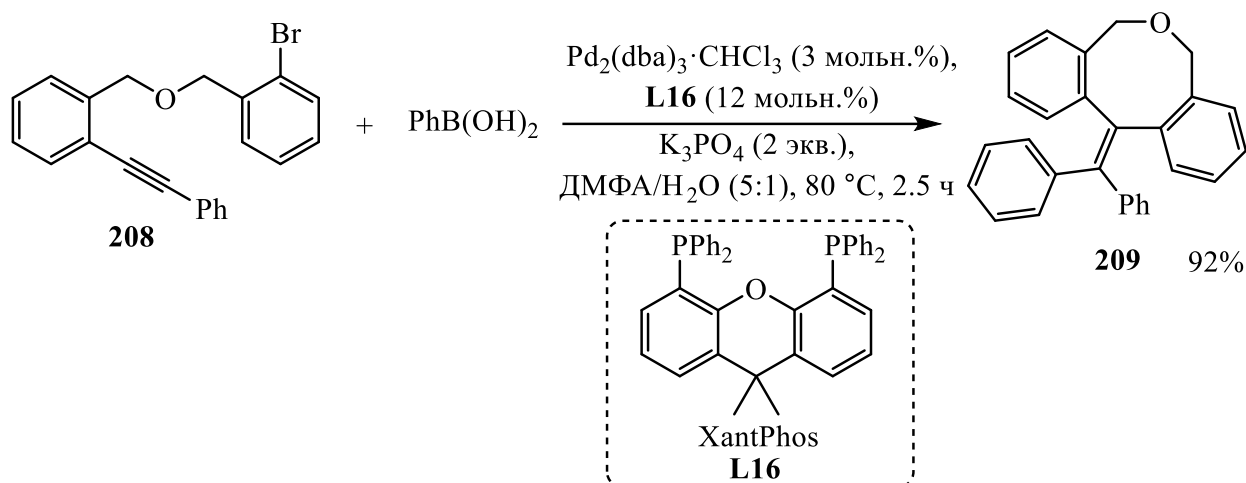
(схема 89). Это представляет собой редкий пример конкурирующих процессов между 10-*exo* и 11-*endo* циклокарбопалладирования алкинов.

Схема 89.



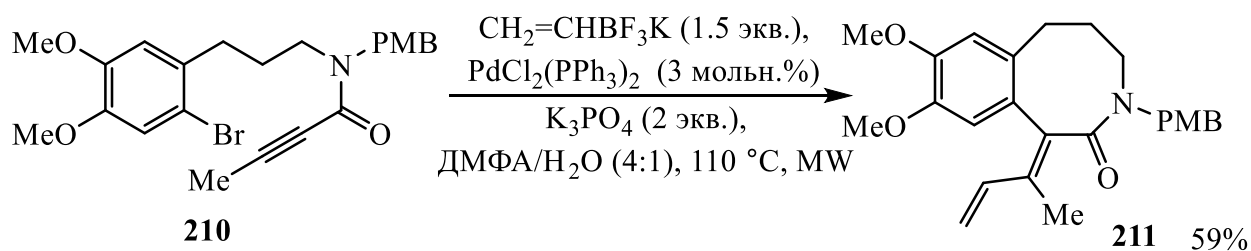
Восьмичленные гетероциклы могут быть также получены путем каскадной реакции Хека / Сузуки [103]. Реакция соединения **208** и фенилбороновой кислоты при использовании каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ и PPh_3 , а также K_3PO_4 в качестве основания в смеси $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 5:1 при 100°C приводит к образованию производного дибензо[с, f]оксоцина **209** с выходом 86%. Введение фосфинового лиганда, имеющего электронодонорную группу в фенильном фрагменте, позволяет увеличить выход до 89% (4-MeO-Phos). Однако электроноакцепторная группа в лиганде резко снижает выход до 29% (4-F₃C-Phos). При снижении температуры до 80°C выход продукта снижается. Авторы обнаружили, что сочетание $\text{Xanphos}/\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ с K_3PO_4 в качестве основания дает наилучший результат с превосходным выходом 92% целевого продукта в смеси $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 5:1 при 80°C за 2,5 часа (схема 90).

Схема 90.



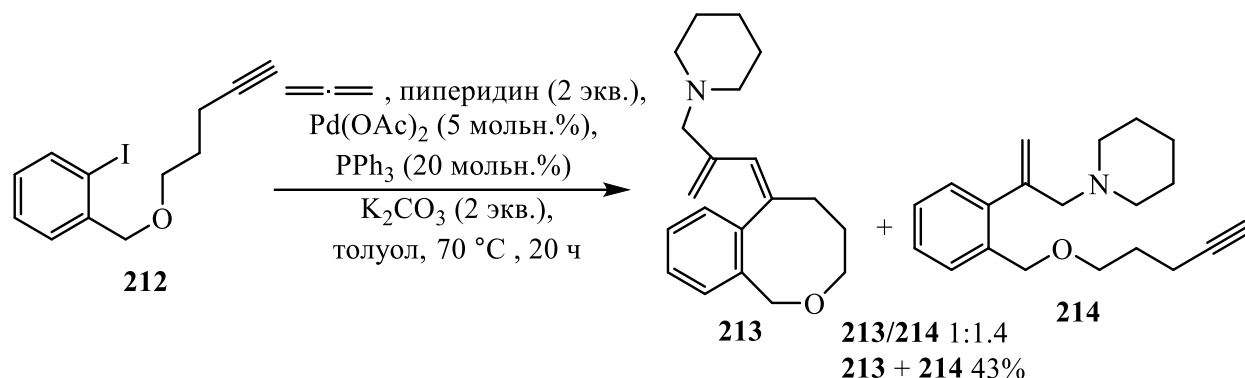
В ранее рассматриваемой работе [97] приведен пример получения тетрагидробензо[*d*]азоцин-2(1*H*)-она **211** по реакции Хека / Сузуки с винилкалийтрифторборатом (схема 91).

Схема 91.



Авторами работы [104] была осуществлена каскадная реакция 8-*exo-dig* циклизации / алленилирования / аминирования. В данном примере в качестве нуклеофила выступает пиперидин. Так, из субстрата **212** были получены тетрагидро-2-бензоксоцин **213** и ациклический продукт **214** в смеси 1:1.4 с суммарным выходом 43% (схема 92). Предполагается, что образование тетрагидро-2-бензоксоцина **213** менее предпочтительно из-за более низкой скорости циклизации, вследствие чего реализуется конкурентный процесс прямого алленилирования / аминирования.

Схема 92.



В синтезе средних циклов преимущественно встречаются реакции, включающие карбопалладирование алкинов. Это особый вариант реакции с использованием алкина вместо алкена. Помимо восстановительной реакции Хека и каскадных превращений существует также много примеров «классической» реакции Хека. Таким образом, синтез средних гетероциклов с помощью катализа переходными металлами представляет собой активную область исследований.

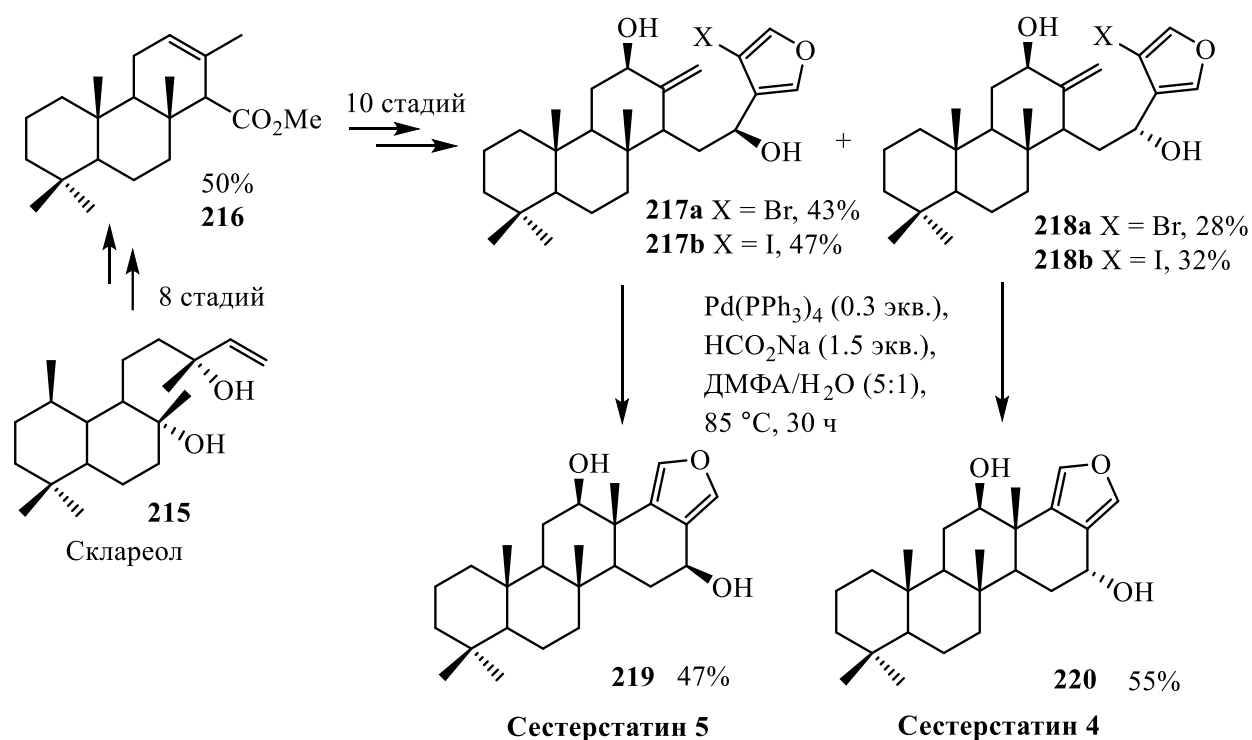
1.6 Использование восстановительной реакции Хека и каскадных превращений в синтезе природных и полициклических соединений

Реакции кросс-сочетания являются эффективными методами для синтеза широкого спектра гетероциклов, встречающихся в многочисленных природных соединениях. Среди таких реакций особое место занимает восстановительная реакция Хека.

Карбоциклы являются основными строительными блоками в большинстве природных соединений, которые обладают широким спектром биологической активности. Среди скваларановых сестертерпеноидов, сестерстатины 4, 5 и скаларафуран являются наиболее известными благодаря своей мощной цитотоксической [105] и ингибирующей активности в отношении интегразы ВИЧ-1. В дополнение к предыдущим подходам группа Deng сообщила о синтезе сестерстатинов 4 и 5 в несколько стадий с

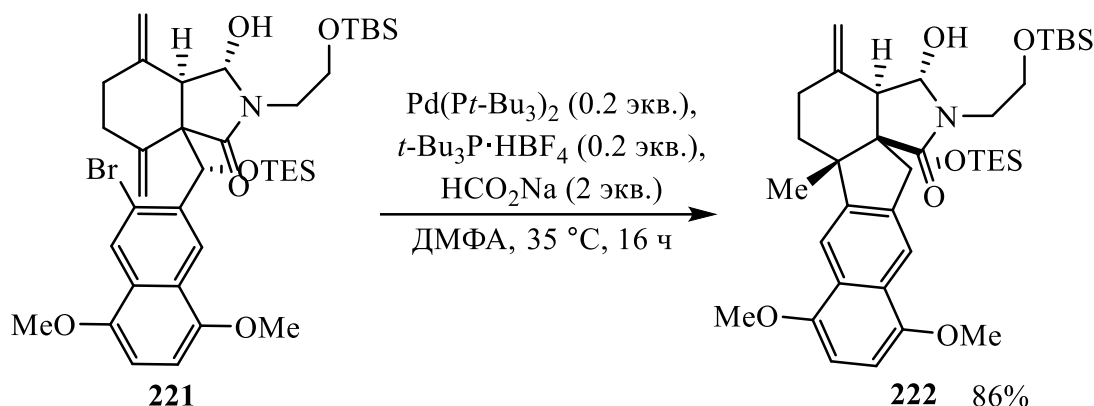
использованием восстановительной реакции Хека в качестве ключевого этапа для построения целевых соединений [3]. Легко доступный склареол **215** был первоначально преобразован в трициклическое промежуточное соединение **216** (50% выход за 8 стадий), которое в последующих 9 стадиях приводило к образованию бром- и иод-производных, дающих два стереоизомера **217a,b** и **218a,b**. Соединения **217a,b** и **218a,b** в условиях восстановительной реакции Хека давали циклизированные продукты **219** и **220** (схема 93).

Схема 93.



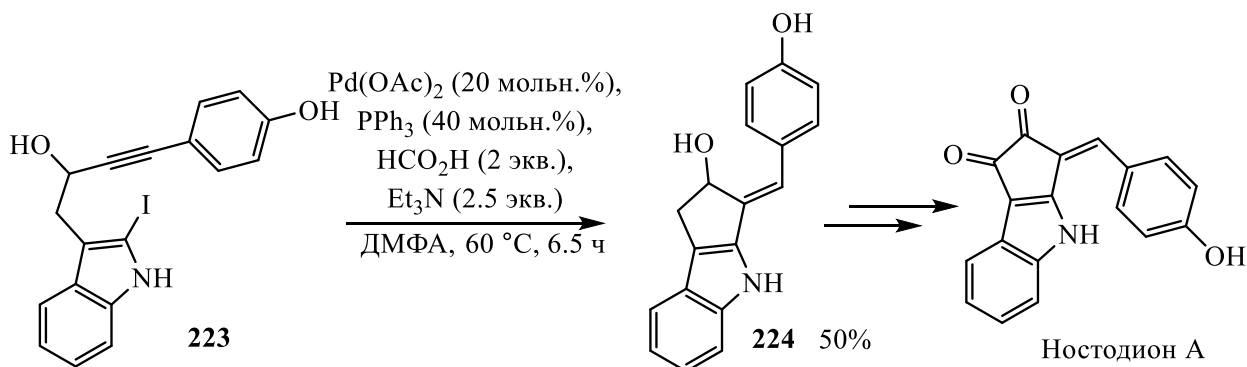
В работе [106] описан синтез десульфатированного эксигуахинола, который является потенциальным антибиотиком против бактерии *Helicobacter pylori*. В качестве ключевой стадии в построении конденсированного пентациклического скелета эксигуахинола (**222**) является восстановительная реакция Хека с использованием $\text{Pd(Pt-Bu}_3)_2$, HCOONa и $[\text{Pt-Bu}_3]\text{HBF}_4$ (схема 94).

Схема 94.



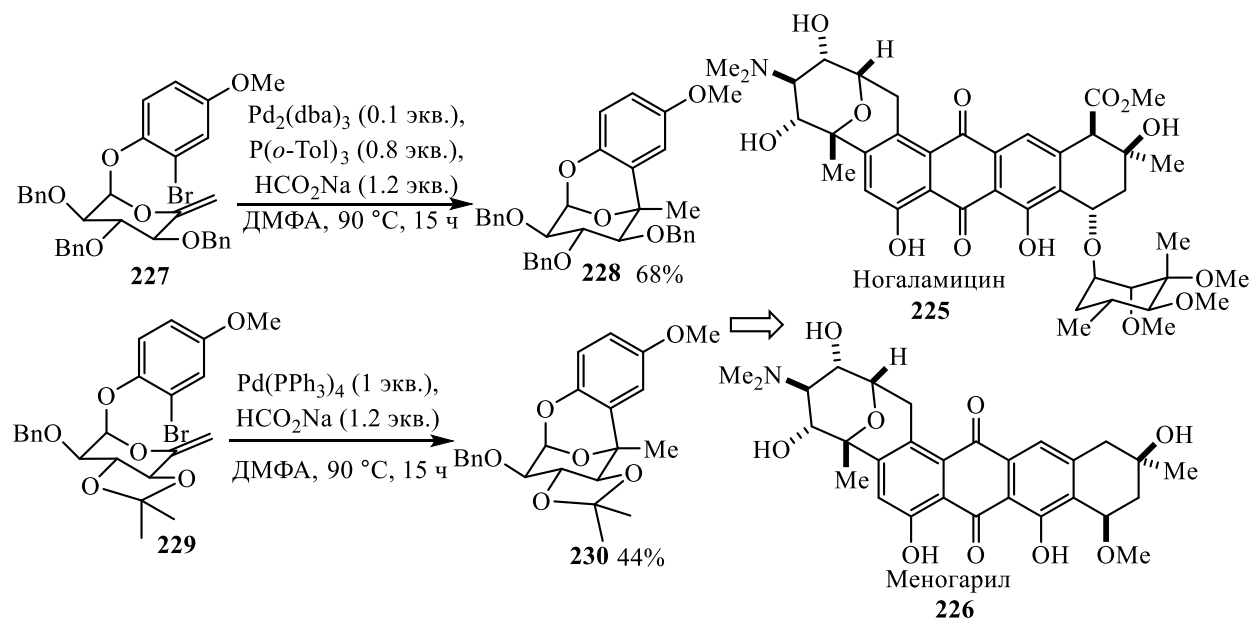
Ekebergh и др. сообщили о полном синтезе алкалоида ностодиона А [2]. Производное индола **223** в стандартных условиях восстановительной реакции Хека с использованием Pd-катализатора и формиата триэтиламмония в качестве источника гидрида превращается в аллиловый спирт **224** (схема 95). Далее в 3 стадии был получен ностодион А.

Схема 95.



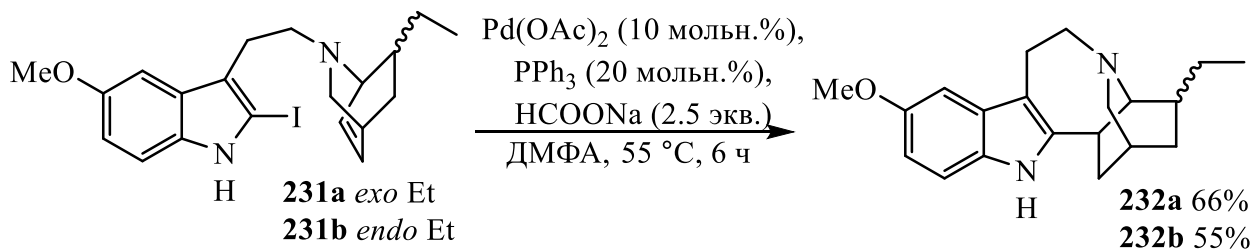
Ногаламицин (**225**) и родственный ему соединение, меногарил (**226**), были получены с использованием восстановительной циклизации Хека [107]. При использовании предкатализатора $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ субстраты **227** и **229** показали противоположные результаты по продуктам; **227** приводил к преимущественному образованию продукта циклизации **228**, тогда как реакция с **229** – к образованию продукта замещения брома на водород. В последнем случае при замене каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / (o\text{-Tol})_3\text{P}$ на $\text{Pd(PPh}_3)_4$ исследователям удалось получить целевой продукт **230** с выходом 44% (схема 96).

Схема 96.



Внутримолекулярная восстановительная циклизация Хека успешно применяется также в синтезе индольных алкалоидов таких, как ибогамин **232a** и эпиибогамин **232b** [108]. С помощью данной реакции происходит построение семичленного азепинового кольца (схема 97).

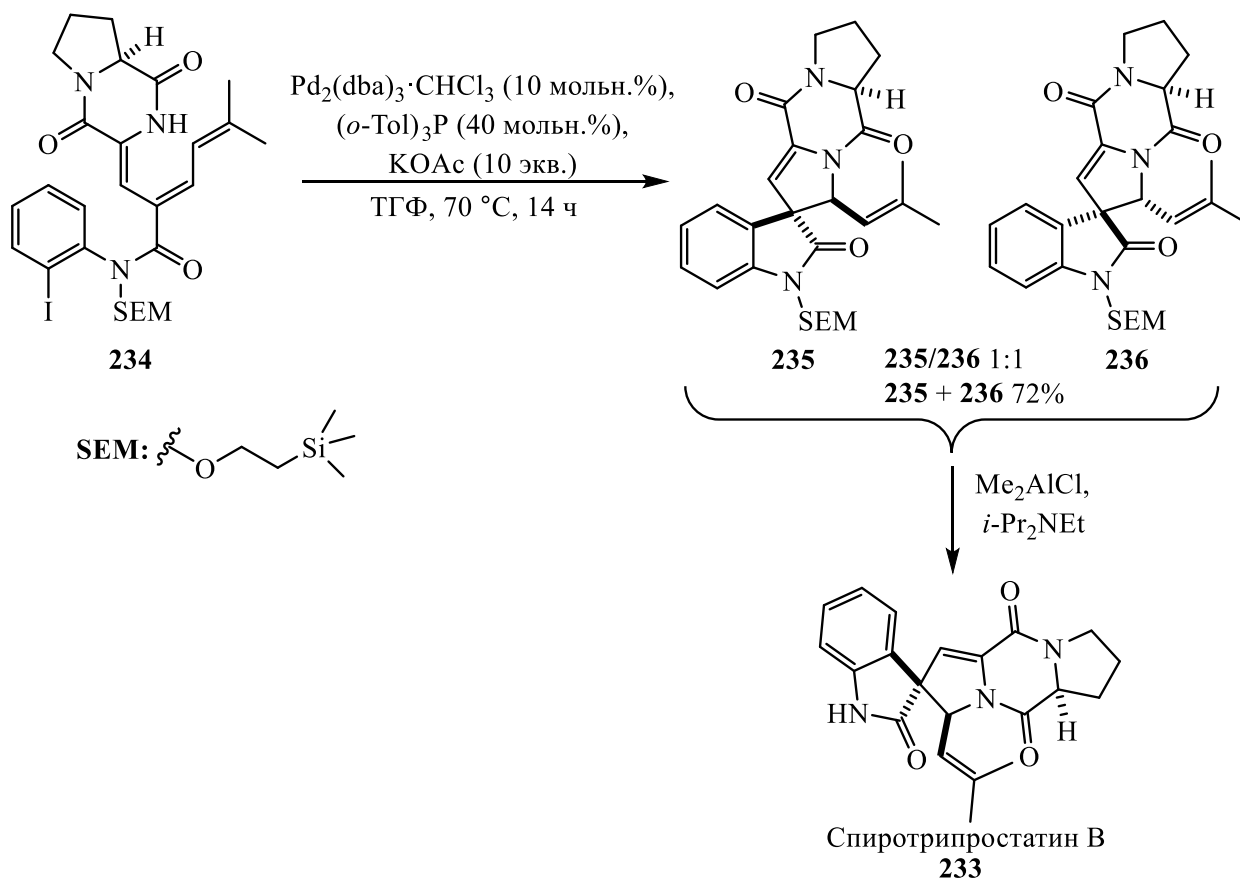
Схема 97.



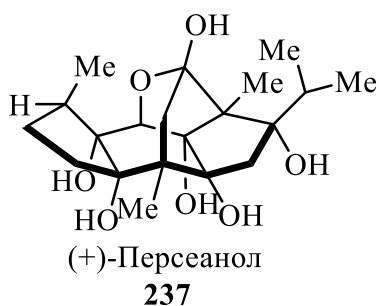
Реакция Хека нашла применение в синтезе очень сложных спиро-оксиндольных алкалоидов. Среди синтезов спиро[пирролидин-3,3-оксиндольных] алкалоидов синтез спиротрипростатина В (**233**), предложенный Overman, основан на асимметрической реакции Хека с последующим захватом η^3 -аллилпалладиевых частиц связанным азотсодержащим нуклеофилом [109]. Авторами было испробовано несколько условий реакций, наилучшие результаты были получены с 10% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$, 40% $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ и избытком ацетата калия в ТГФ при 70 °C, что дало смесь **235** и **236** 1:1 с выходом 72% (схема 98). Удаление защитной

группы SEM ([2-(триметилсилил)этокси]метильная) приводит к образованию спиротрипростатина В.

Схема 98.



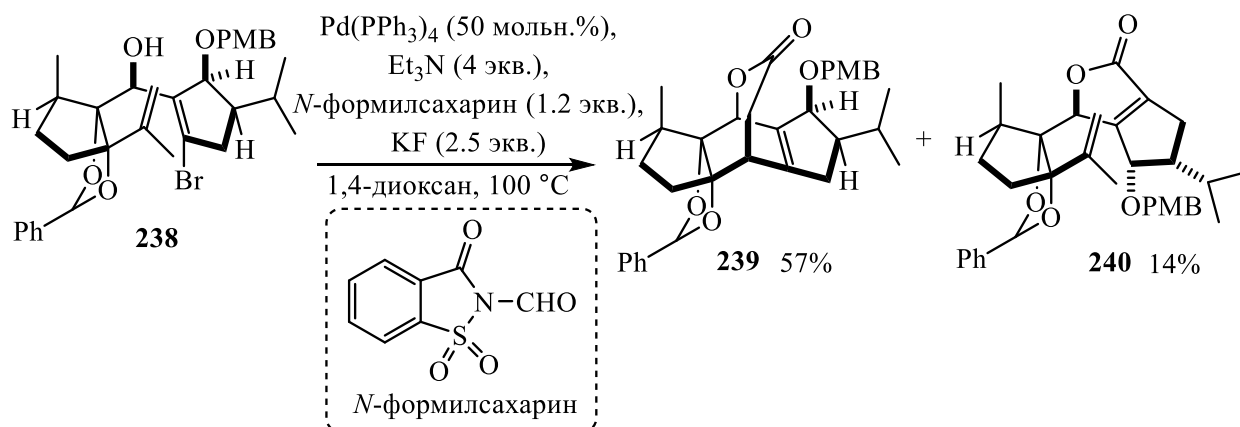
(+)-Персеанол (237) представляет собой дитерпеноид со сложным полициклическим каркасом.



В 2019 году лаборатория Reisman осуществила первый полный синтез (+)-персеанола, где одним из промежуточных веществ является соединение 239, которое получено в 16 стадий из (R)-пулегона [110]. Ключевой стадией была каскадная реакция Хека / карбонилирования при использовании катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и N-формилсахарина в качестве источника CO.

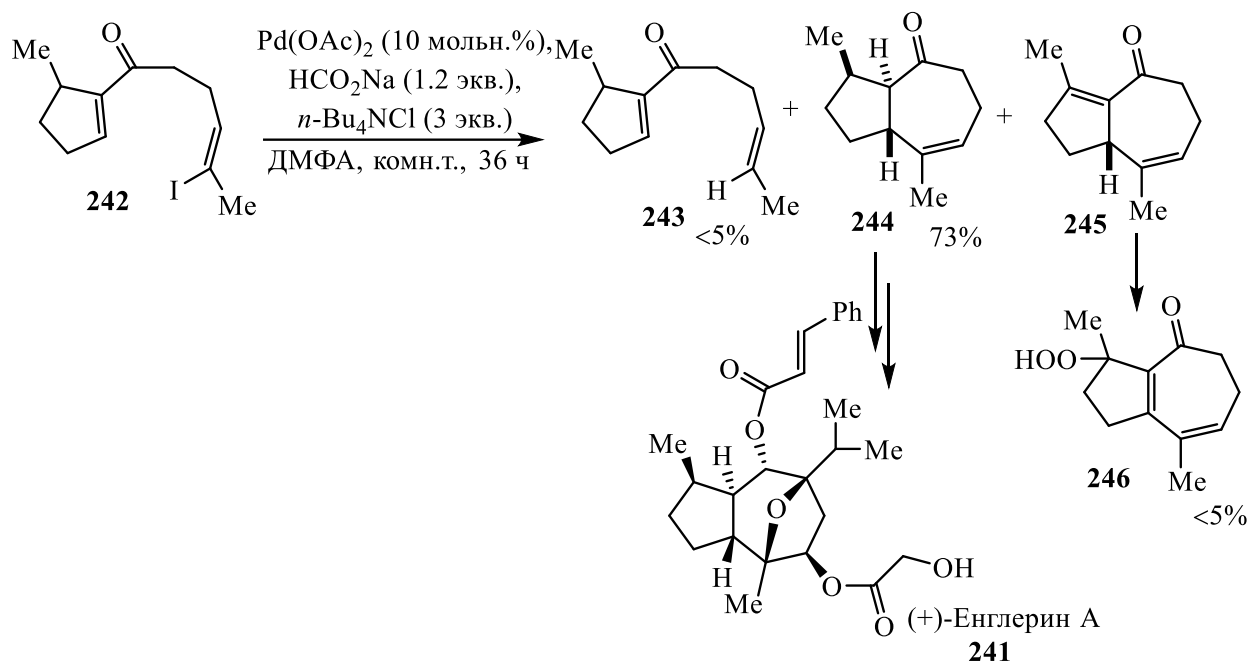
Помимо целевого продукта **239** образовывался также побочный **240** (схема 99). В литературе описано много примеров каскадных реакций Хека / карбонилирования, где в качестве источника карбонила выступают оксид углерода, арилформиаты, Mo(CO)_6 . Данный пример демонстрирует перспективность использования *N*-формилсахарина в качестве альтернативного малотоксичного источника оксида углерода.

Схема 99.



Восстановительная реакция Хека является ключевым этапом построения гидроазуленовой циклической системы в синтезе (+)-енглерины **A** (**241**) [111]. Было исследовано несколько условий реакции Хека. Добавление моно- или бидентатных фосфиновых лигандов приводило в основном к образованию простого продукта формального замещения иода на водород **243**, в то время как добавление четвертичной аммониевой соли увеличивало количество продукта восстановительной реакции Хека **244**. Продукт Хека **245** оказался нестабильным на воздухе, легко вступая в оксо-еновую реакцию с образованием гидропероксида **246**. В условиях «безлигандного» метода целевой продукт **244** был получен с выходом 73% с менее чем 5% простого продукта восстановления **243** (схема 100).

Схема 100.



Анализ литературных данных свидетельствует о том, что восстановительная реакция Хека и родственные каскадные превращения являются мощным инструментом для конструирования сложных карбо- и гетероциклических систем. Несмотря на значительный прогресс за последние два десятилетия, можно выделить несколько направлений для будущих исследований.

1. Несмотря на существование коммерческих фосфорсодержащих лигандов, их высокая стоимость стимулирует поиск более доступных каталитических систем. Поэтому остается задача создания дешевых и эффективных катализаторов для превращений на основе реакции Хека, применимых к широкому кругу субстратов и обеспечивающих высокую энантиоселективность.
2. Много работ направлено на циклизацию непредельных субстратов с умеренной стерической нагрузкой. Причем в основном представлены реакции галогенаренов, однако примеров использования галогенциклоалкеновых субстратов мало. Превращения, вовлекающие пространственно затруднённые алкены на основе жёстких каркасных

структур, таких как адамантан и гомоадамантан, не изучены вовсе. Поэтому особый интерес представляет изучение стерически затрудненных субстратов для получения уникальных полициклических структур, перспективных для фармакологии.

3. Катализаторы на основе Pd по-прежнему являются наиболее широко используемыми каталитическими системами в реакциях типа Хека и каскадных превращениях. Актуальной задачей также остается замена комплексов палладия на более дешевые и доступные комплексы др. металлов.

Таким образом, дальнейшее развитие данной области должно быть направлено на оптимизацию известных каталитических систем, создание новых более дешевых аналогов, исследование стерически напряжённых и каркасных субстратов, а также применение подобных асимметрических превращений для получения различных полициклических соединений, в том числе нерацемических, и создания новых лекарственных средств.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

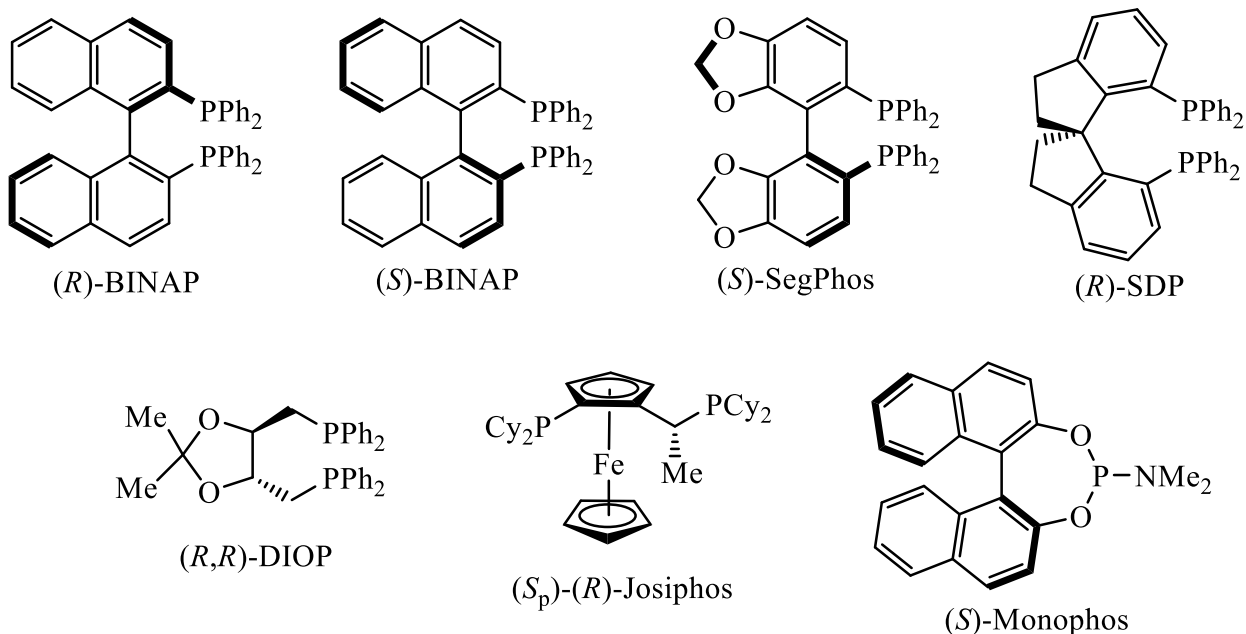
2.1 Хиральные лиганды, комплексы и каталитические системы для восстановительной реакции Хека и Pd-катализируемых каскадных превращений

Для проведения восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений широко применяются каталитические системы на основе палладия и никеля. При этом лигандное окружение переходного металла зачастую оказывает определяющее влияние на скорость и селективность процесса, что обуславливает интерес к поиску новых эффективных катализаторов. Влияние электронных и стерических параметров лигандов на каталитические свойства комплексов металлов может быть неоднозначным, поскольку в различных процессах лимитирующие стадии могут различаться. Традиционно считалось, что лимитирующей стадией в реакции Хека и родственных каталитических превращениях является стадия окислительного присоединения арилгалогенида к низковалентному комплексу металла [112-114]. С этой точки зрения в качестве перспективных должны были бы рассматриваться лиганды с выраженным σ -донорным эффектом, стабилизирующие комплексы металлов в более высоких степенях окисления. Тезис об окислительном присоединении как лимитирующей стадии в реакции Хека в ряде случаев подтверждался и экспериментальными данными, а также согласовывался с известным уменьшением реакционной способности арилгалогенидов при переходе от иодидов к хлоридам. Однако в настоящее время он подвергается сомнению, по крайней мере, как универсальная закономерность [115]. Предполагается, что в ряде случаев различие в реакционной способности

¹ Нумерация соединений и схем в разделе «Обсуждение результатов» начинается с 1 и не совпадает с нумерацией в литературном обзоре.

арилгалогенидов может объясняться обратимостью стадии окислительного присоединения [116]. В случае стерически затрудненных или конформационно жестких субстратов лимитирующей стадией процесса может быть реакция внедрения олефинового фрагмента по связи М-С [117-118]. Кроме того, для некоторых каскадных превращений в качестве лимитирующей стадии постулировалось восстановительное элиминирование [119]. Как правило, при подборе лигандов для восстановительной реакции Хека соблюдался определенный баланс σ -донорных и π -акцепторных свойств лигандов [120]. В немалой степени это связано с тем, что сильнодонорные лиганды (такие как амины) дестабилизируют комплексы металлов в низких степенях окисления, приводя к их деструкции на стадии генерирования *in situ* (образование черни) [121,122]. С точки зрения баланса σ -донорных и π -акцепторных свойств предпочтение отдается фосфорсодержащим лигандам, допускающим тонкую настройку этих параметров путем варьирования заместителей. Стерические характеристики фосфорсодержащих лигандов, конические углы Толмана (для монодентатных) [123] и углы прикуса (*bite angle*, для бидентатных) [124] также могут варьироваться в широких пределах и оказывают подчас не меньшее влияние на каталитические свойства комплексов металлов. В настоящей работе были исследованы генерируемые *in situ* комплексы Pd с коммерчески доступными моно- и бидентатными фосфорсодержащими лигандами с различными типами хиральности: аксиально-хиральные (S)-Monophos, (R)- и (S)-BINAP, (S)-SegPhos и (S)-SDP; (R,R)-DIOP с двумя асимметрическими центрами на атомах углерода; (S_p)-(R)-Josiphos, сочетающий планарную и центральную хиральности. Стерические и электронные параметры выбранных для исследования лигандов существенно различаются. Лиганд DIOP характеризуется большей величиной угла прикуса (101.5°), чем лиганды BINAP (93.7°), Josiphos (93°), SegPhos (94.3°) и (S)-SDP (96°) [125, 126]. Донорные свойства лигандов DIOP и BINAP близки, в то время как в

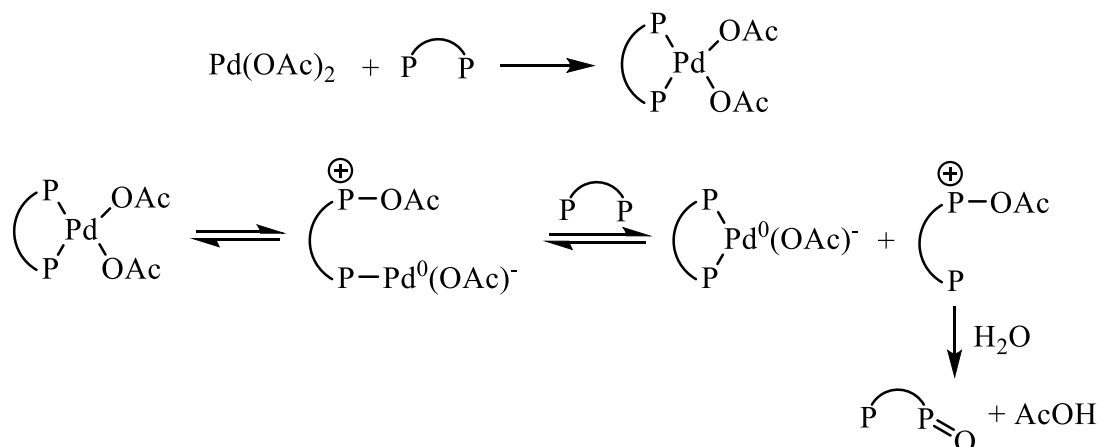
молекуле Josiphos присутствуют две фосфиногруппы, значительно отличающиеся по своим донорным свойствам. В литературе есть данные, что для комплексов палладия с бидентатными лигандами существует корреляция между размером хелатного цикла и барьером стадии внедрения [127]. Эта корреляция объясняется изменением угла прикуса: увеличение угла прикуса способствует снижению энергетического барьера стадии внедрения. Этот фактор может оказаться существенным в тех случаях, когда лимитирующей стадией является данный процесс.



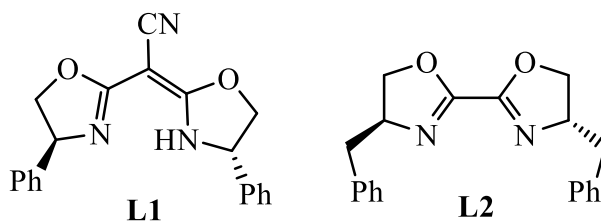
В качестве предкатализатора при генерировании каталитических комплексов *in situ* в настоящей работе использовался ацетат палладия(II). Как правило, использовалось молярное соотношение $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и бидентатного фосфорсодержащего лиганда 1:2. Это обусловлено тем, что лиганд в данной системе выполняет не только координирующую функцию, но и выступает в роли восстановителя, способствуя образованию активных комплексов $\text{Pd}(0)$. Согласно литературным данным, реакция протекает стадийно: первоначально взаимодействие $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с одним эквивалентом бидентатного фосфина приводит к образованию комплекса $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}$ (схема 1). В присутствии второго эквивалента лиганда, выступающего в роли восстановителя, происходит окислительно-восстановительное превращение с последующим

формированием анионного комплекса $\text{LPd}^0(\text{OAc})^-$ [128].

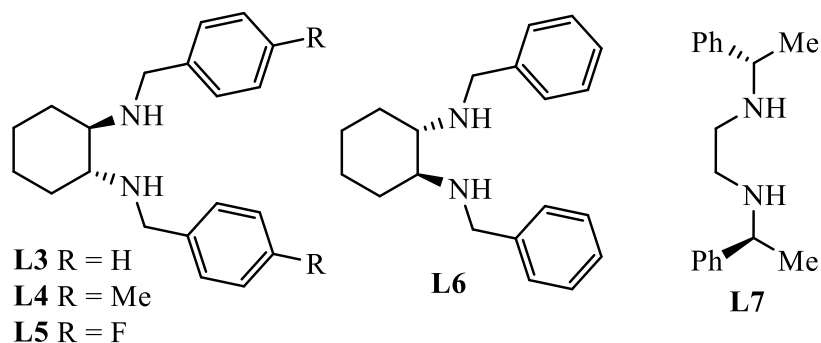
Схема 1.



Кроме того, в диссертационном исследовании были использованы сильнодонорные азотсодержащие лиганды. Синтетическая доступность и устойчивость к кислороду воздуха делают их привлекательными объектами для металлокомплексного катализа. В случае Ni-катализируемой реакции использовался коммерчески доступный лиганд семикорринового типа **L1**. Также исследовались каталитические свойства комплексов палладия с хиральными бис-оксазолином **L2** и вицинальными диаминами **L3-7**.



Несмотря на то, что к настоящему моменту синтезирован и охарактеризован ряд комплексов палладия с вицинальными диаминами [129-134], их каталитический потенциал в реакциях кросс-сочетания остается крайне малоисследованным [134]. Поэтому нами были получены комплексы палладия с бисоксазолином **L2** и вицинальными диаминами **L3-7** для исследования их каталитической активности в восстановительной реакции Хека.



Главным сдерживающим фактором для использования комплексов с азотсодержащими лигандами, в частности, вицинальными диаминами, в реакциях кросс-сочетания, является, по-видимому, дестабилизация низковалентных состояний металлов под действием сильных донорных лигандов [121]. Тем не менее, в некоторых работах было показано, что диаминовые комплексы палладия способны давать достаточно устойчивые продукты окислительного присоединения с иодаренами. Далее авторы осуществили реакции внедрения с участием полученных арилпалладиевых комплексов и различных непредельных соединений [135, 136]. Эти результаты позволили надеяться, что диаминовые комплексы палладия могут выступать в качестве катализаторов для восстановительной реакции Хека и послужили отправной точкой для наших исследований. На сегодняшний день имеется только одно сообщение об использовании бис-иминных комплексов Pd в качестве катализаторов для этой цели [137].

Комплексы палладия с 2,2'-бис[(4S)-4-бензил-2-оксазолином] **L2** и вицинальными диаминами **L3-L7** получали путем замещения лабильных лигандов в $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (схемы 2 и 4) и $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$ (схема 3) [138-140].

Схема 2.

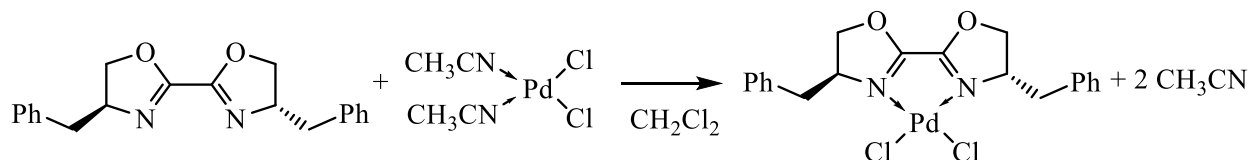


Схема 3.

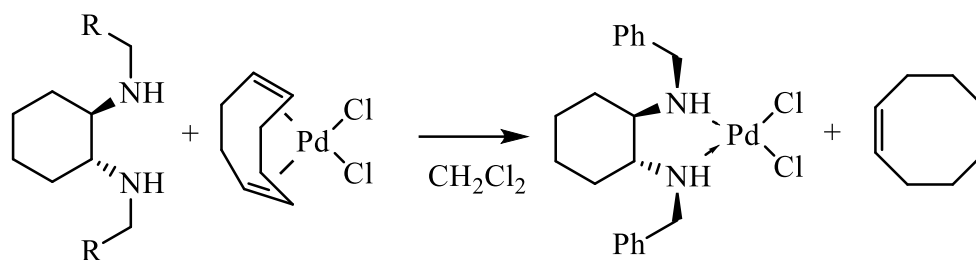
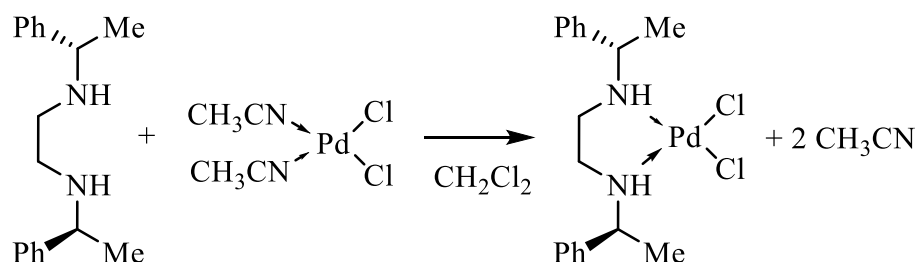


Схема 4.



Ранее проведенные нашей научной группой исследования показали, что для комплекса [PdCl₂L3] в кристаллической фазе реализуется абсолютная (*R_C,R_C,R_N,S_N*)-конфигурация, так что один из бензильных заместителей занимает в хелатном цикле псевдоэкваториальное положение, тогда как другой – псевдоосиальное [140].

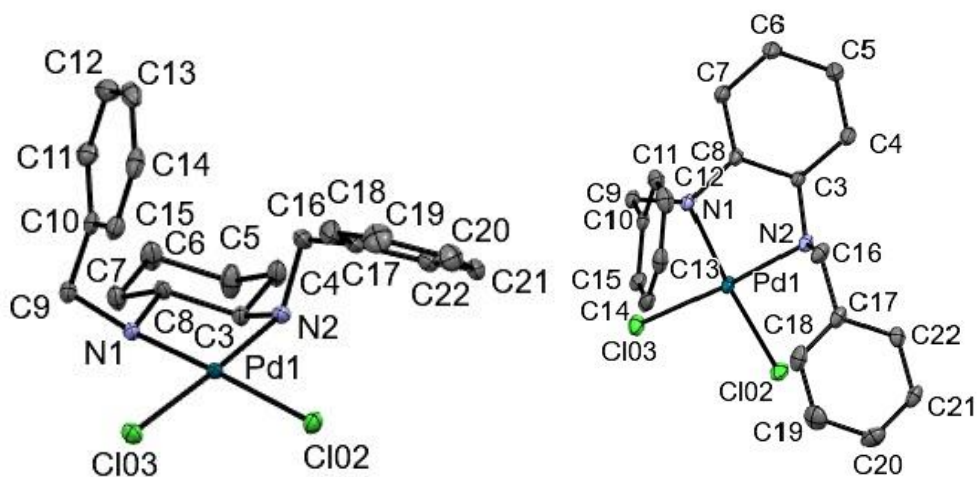
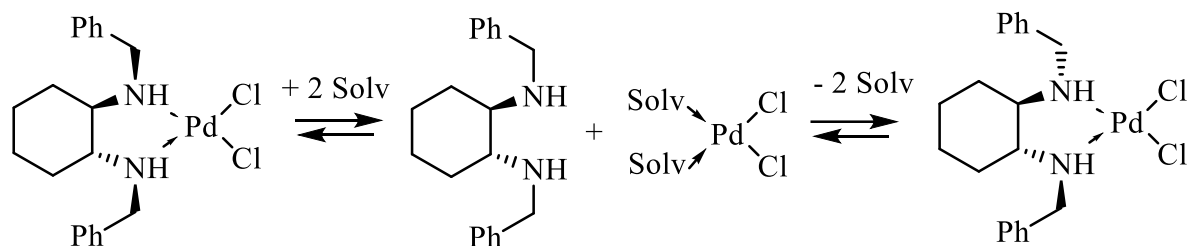


Рисунок 1. Молекулярная структура комплекса [PdCl₂L3] в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2307155)

Причины такой ориентации заместителей остаются неясными, однако можно было предположить, что в растворах будет наблюдаться равновесие

между двумя диастереомерными формами комплекса согласно схеме 5.

Схема 5.



Для изучения устойчивости комплекса $[PdCl_2L_3]$ в ДМФА (растворитель, в котором проводилось большинство здесь описанных реакций) были проведены исследования его поведения в растворах методами ЯМР и поляриметрии.

Измерение угла оптического вращения раствора комплекса $[PdCl_2L_3]$ в ДМФА показало постепенное увеличение этого угла во времени до достижения предельного значения, что указывает на установление равновесия между различными формами комплекса (рисунок 2).

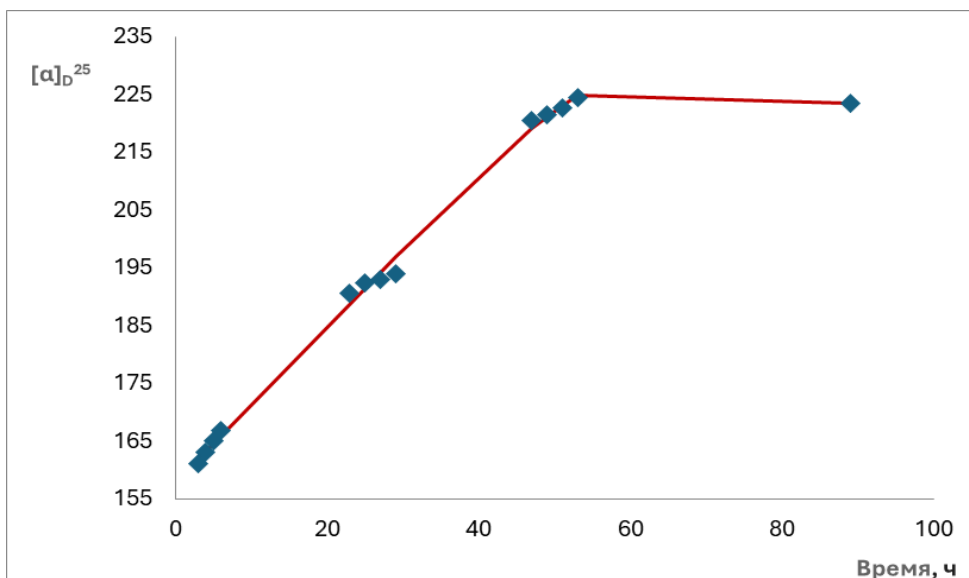


Рисунок 2. Изменение удельного угла оптического вращения от времени для раствора комплекса $[PdCl_2L_3]$ в ДМФА (c 0.43, 25 °С, λ = 589 нм)

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдалось появление двойного набора сигналов, относящихся к исходному комплексу и второму, находящемуся с ним в равновесии (рисунок 3). В то же время, сигналов, относящихся к некоординированному лиганду, в спектре не наблюдалось.

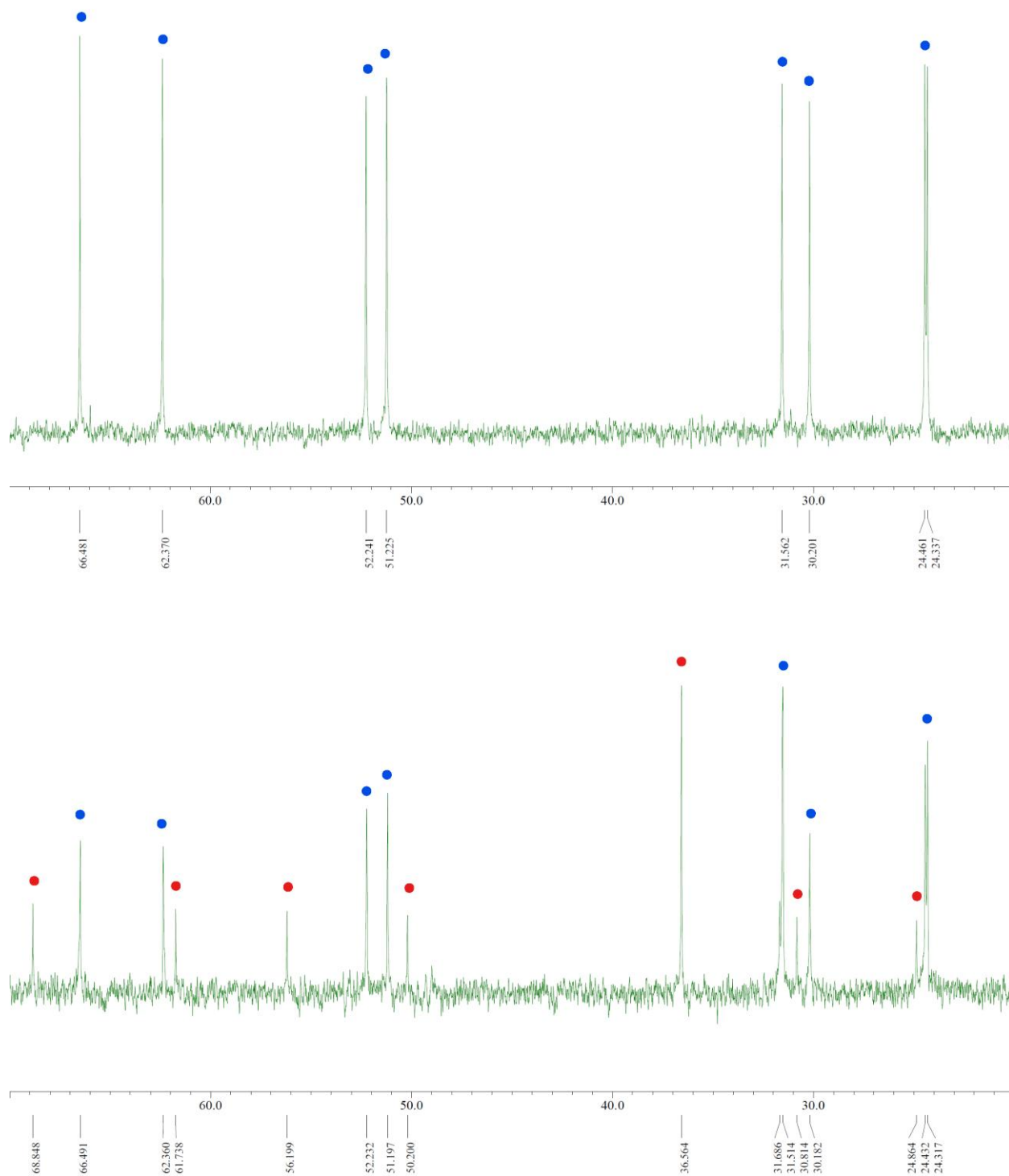
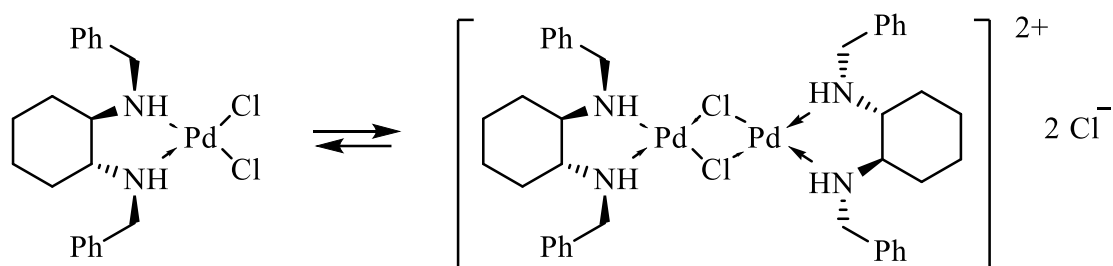


Рисунок 3. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C комплекса $[\text{PdCl}_2\text{L}_3]$ до и после выдержки в растворе ДМФА

Следует отметить неэквивалентность сигналов, относящихся к метиленовым и метиновым группам в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C как в исходном комплексе, так и в его равновесной форме, что говорит о сохраняющейся несимметричной конфигурации. Т.о., более вероятным представляется

установление равновесия в растворе между $[\text{PdCl}_2\text{L3}]$ и его димерной солевой формой согласно схеме 6.

Схема 6.



При этом димерная форма, по всей видимости, является каталитически неактивной.

2.2 Синтез индолинов путем асимметрической внутримолекулярной восстановительной реакции Хека

Среди наиболее продаваемых лекарственных препаратов последних лет не менее 60% составляют гетероциклические соединения, причем наиболее распространены азотсодержащие, в том числе индолины [141-143]. Фрагмент индолина содержится в антигипертензивном препарате Пентоприл [144], противоопухолевом средстве Винкристин [145], биоактивных алкалоидах стрихнин [146], (+)-физостигмин [147] и (+)-аспидоспермидин [148].

Особый интерес привлекают соединения, сочетающие азагетероциклы и структурные фрагменты адамантана, а также др. каркасных углеводородов (гомоадамантан, норадамантан, протоадамантан, диамантан). Такие вещества способны проявлять широкий спектр биологической активности [149, 150].

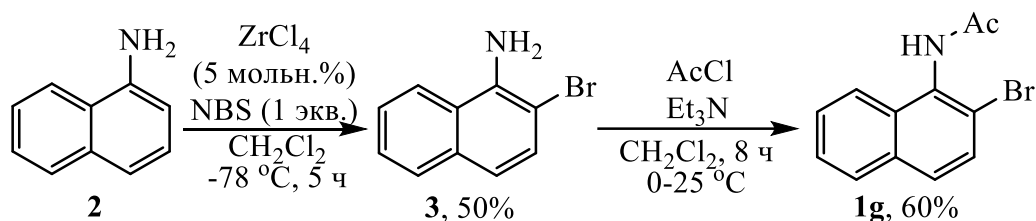
Среди существующих разнообразных подходов к синтезу индолинов [151] одним из наиболее привлекательных и при этом открывающим путь к энантиомерно обогащенным производным за одну стадию является внутримолекулярная восстановительная реакция Хека. Возможность получения рацемических 3,3-дизамещенных индолинов таким путем описана

в нескольких ранних публикациях [152-154]. Реакцию осуществляли как в условиях «безлигандного» метода (без специально добавленных лигандов, стабилизирующих комплексы палладия), так и при использовании в качестве лиганда трифенилфосфина. Однако синтез нерацемических 3,3-дизамещенных индолинов с использованием внутримолекулярной восстановительной реакции Хека мало изучен [22]. Более того, синтетические подходы к индолинам, содержащим каркасные фрагменты, ранее не были исследованы.

В качестве непредельных субстратов для внутримолекулярной реакции Хека были выбраны *N*-аллилацетамиды **7a-i**. Для получения непредельных субстратов были также синтезированы *N*-(2-бром-1-нафтил)ацетамид (**1g**) и различные 2-бромацетанилиды (**1d-i**).

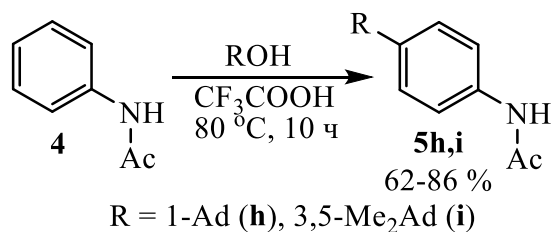
Синтез *N*-(2-бром-1-нафтил)ацетамида (**1g**) осуществляли в 2 стадии сначала бромированием 1-аминонафталина (**2**) *N*-бромсукцинимидом в присутствии кислоты Льюиса $ZrCl_4$, затем ацилированием 2-бромнафтил-1-аминна (**3**) (схема 7).

Схема 7.



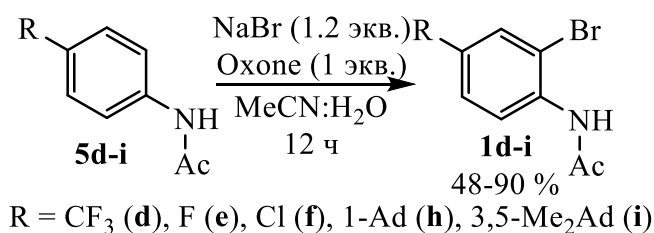
Далее по реакции алкилирования были получены 4-адамантилзамещенные ацетанилиды (**5h,i**) (схема 8).

Схема 8.



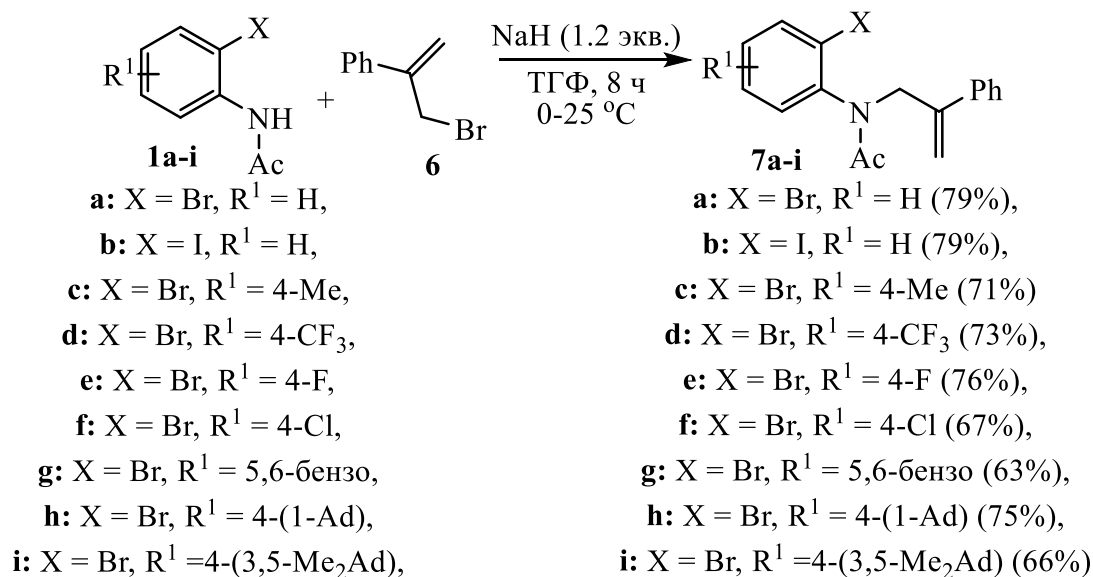
Бромирование различных 4-замещенных ацетанилидов (**5d-i**) привело к образованию соответствующих 2-бромацетанилидов (**1d-i**) (схема 9).

Схема 9.



Субстраты для внутримолекулярной восстановительной реакции Хека получали по реакции нуклеофильного замещения между (3-бромпроп-1-ен-2-ил)бензолом (**6**) и соответствующими 2-бромацетанилидами **1a-i**. Амиды **7a-i** были получены с выходами 63-79 % (схема 10).

Схема 10.



В модельной реакции циклизации непредельного амида **7a** для получения индолина **8a** использовались комплексы палладия с (*R*)-BINAP, бис-оксазолином **L2** и вицинальными диаминами **L3 – L5** (схема 11, таблица 1).

Использование каталитической системы Pd(dba)₂ / (*R*)-BINAP не привело к образованию продукта реакции, однако при проведении реакции в присутствии ацетата натрия был получен индолин **8a** с выходом 30% и

энантиоселективностью 5% (строки 1,2). Поэтому в дальнейшем исследовании в качестве добавки использовали ацетат натрия.

Положительное влияние ацетат-анионов на ход реакции, по-видимому, прежде всего связано со стабилизацией Pd^0 в виде более устойчивого анионного 16-электронного плоскоквадратного комплекса $[\text{LPd}(\text{OAc})]^-$ по сравнению с 14-электронным LPd^0 (L – бидентатный лиганд).

Помимо этого, в работе [117] отмечается увеличение скорости реакции внедрения олефина при переходе от $[\text{PhPdIL}]$ к $[\text{PhPd}(\text{OAc})\text{L}]$.

Поскольку при использовании бис-фосфинового лиганда в исследуемой реакции не наблюдалось асимметрической индукции, мы перешли к изучению катализаторов и каталитических систем на основе хиральных бидентатных азотсодержащих лигандов. Здесь мы остановили свой выбор на двух классах таких лигандов: бис-оксазолинах и вицинальных диаминах. 2,2'-Бис[(4S)-4-бензил-2-оксазолин] ((S,S)-Bn-BOX) является одним из наиболее доступных и недорогих лигандов первой группы, полученным на основе L-фенилаланина. Хиральные вицинальные диамины могут быть хорошей альтернативой дорогим и легко окисляющимся фосфорсодержащим лигандам.

В случае использования комплекса с 2,2'-бис[(4S)-4-бензил-2-оксазолином] $[\text{PdCl}_2\text{L2}]$ улучшить результаты не удалось (строки 3,4). Что касается комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами, то предварительные результаты, полученные нашей научной группой, свидетельствовали о перспективности данного направления [140], однако энантиоселективность была мала. Первоначально при катализе комплексом палладия с (1R,2R)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином $[\text{PdCl}_2\text{L3}]$ конверсия исходного амида оказалась всего 25% и выделить индолин **8a** в индивидуальном виде не удалось (строка 5). При добавлении 10 мольн.% 15-краун-15 в качестве катализатора межфазного переноса, был получен индолин **8a** с выходом 66% и 35% ee (строка 6). Далее в реакциях в качестве

добавки также использовали 15-краун-5. Нами было обнаружено, что добавление эквимольного количества лиганда **L3** приводит к повышению энантиоселективности до 73% (строка 7).

В работе [155] было показано, что электронные эффекты заместителей в диаминах могут существенно влиять на каталитическую активность соответствующих комплексов палладия в реакции Сузуки. В связи с этим нами было изучено влияние донорного ($R = \text{Me}$, **L4**) и акцепторного ($R = \text{F}$, **L5**) заместителей в *para*-положениях *N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамина на каталитические свойства соответствующих комплексов. Установлено, что существенного влияния в этом случае не наблюдается. Однако наилучшие результаты (80% *ee*) были достигнуты в присутствии каталитической системы с *n*-фторбензильным производным $[\text{PdCl}_2\text{L5}]/\text{L5}$ 1:1 (строка 10). Аналогичный результат был получен при использовании в качестве предкатализатора PdCl_2 при соотношении $[\text{Pd}]/\text{L5}$ 1:2, однако в этом случае требуется длительное перемешивание (3-4 ч) для полного растворения предкатализатора (строка 11).

Поскольку иодарены обычно проявляют более высокую реакционную способность в реакциях кросс-сочетания, нами было также изучено влияние уходящей группы ($X = \text{Br}$, I) на ход восстановительной циклизации. Введение в реакцию иодпроизводного **7b** вместо бромпроизводного **7a** позволило несколько увеличить скорость реакции, однако при этом наблюдалось уменьшение энантиоселективности (67%, строка 12).

Схема 11.

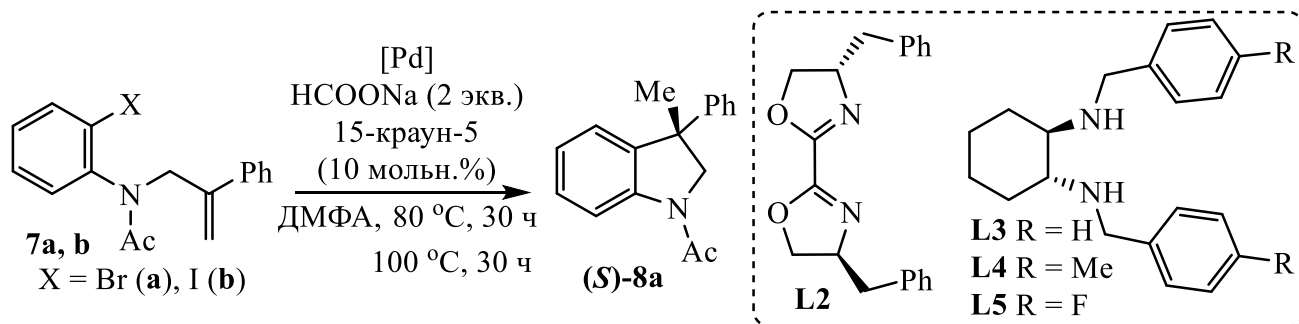


Таблица 1.

Восстановительная реакция Хека амида 7a в присутствии комплексов палладия с хиральными фосфор- и азотсодержащими лигандами

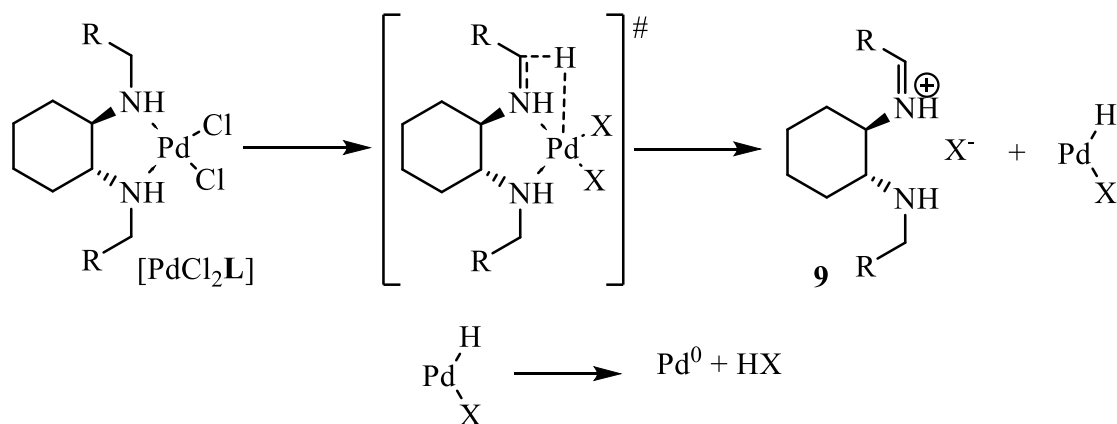
№	Субстрат	Катализатор ^a	Добавки ^b	Выход ^c , %	ee ^z , %
1 ^d	7a	Pd(dba) ₂ (R)-BINAP	-	0	0
2 ^d	7a	Pd(dba) ₂ (R)-BINAP	AcONa	30	5
3	7a	[PdCl ₂ L2]	AcONa	49	4
4	7a	[PdCl ₂ L2]	AcONa L2	45	6
5	7a	[PdCl ₂ L3]	AcONa	0	0
6 ^e	7a	[PdCl ₂ L3]	AcONa 15-краун-5	66	35
7	7a	[PdCl ₂ L3]	AcONa L3 15-краун-5	40	73
8 ^{жс}	7a	[PdCl ₂ L3]	AcONa L3 15-краун-5	73	75
9	7a	[PdCl ₂ L4]	AcONa L4 15-краун-5	70	76
10	7a	[PdCl ₂ L5]	AcONa L5 15-краун-5	66	80
11	7a	PdCl ₂	AcONa L5 15-краун-5	57	80
12 ^и	7b	[PdCl ₂ L5]	AcONa L5 15-краун-5	63	67

^a 10 мольн.%; ^b AcONa (2.5 экв.), L (10 мольн.%), 15-краун-5 (10 мольн.%); ^c После колоночной хроматографии; ^z Определен методом ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak AD-3R; ^d Pd(dba)₂ (10 мольн.%), (R)-BINAP (20 мольн.%); ^e 80 °C, 24 ч; ^{жс} 100 °C, 30 ч; ^и 80 °C, 30 ч, 100 °C 20 ч

Снижение энантиомерного избытка при использовании соотношения [Pd]/L 1:1 по сравнению с 1:2 можно объяснить расходом хирального индуктора в процессе миграции водорода из β-положения заместителя к атому палладия (схема 12). Данный процесс сопровождается образованием

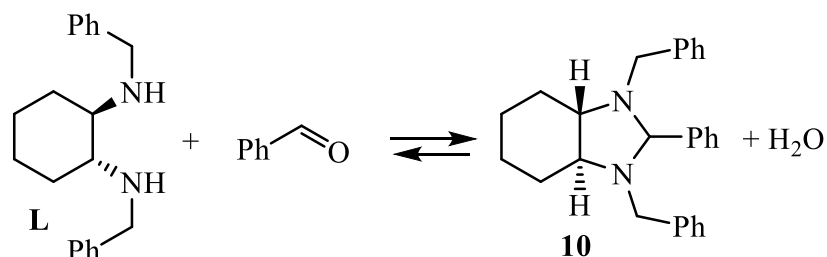
иминиевой соли (**9**) и нехиральных каталитически активных комплексов или наночастиц [117, 156, 157].

Схема 12.



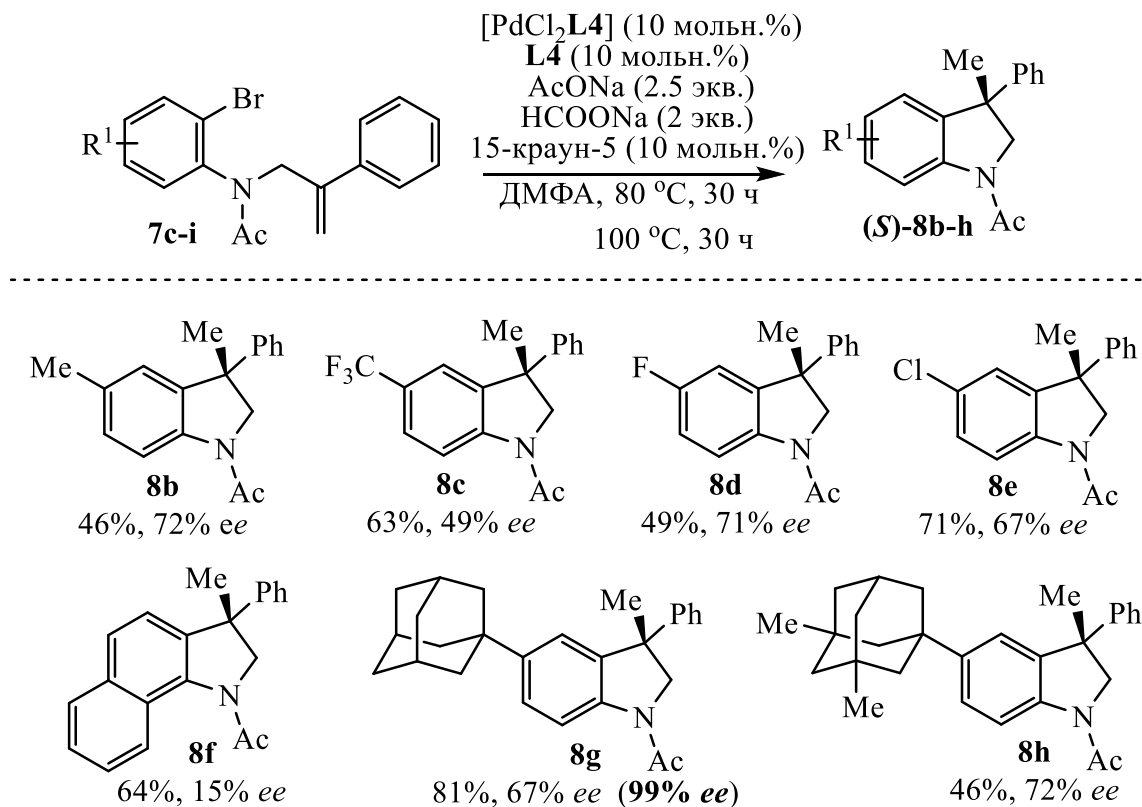
Данное предположение косвенно подтверждается тем, что при нагревании комплекса $[PdCl_2L3]$ с ацетатом натрия в ДМФА при температуре и времени проведения реакции с последующим упариванием реакционной смеси в вакууме в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , и DEPT135, помимо прочих компонентов, были обнаружены сигналы, относящиеся к 1,3-дибензил-2-фенилоктагидро-1H-бензимидазолу [158]. В частности, в спектре ЯМР ^1H присутствовали дублеты 3.27, 3.52, 3.63 и 3.67 м.д. с $^2J_{HH}$ 14.4 Гц, относящиеся к протонам метиленовых групп бензильных заместителей, и синглет 4.61 м.д., относящийся к протону метиновой группы, связанной с двумя атомами азота. В спектре ЯМР ^{13}C присутствовал характерный сигнал 85.9 м.д., относящийся к той же метиновой группе. Помимо этого, присутствовали также сигналы метиленовых групп бензильных заместителей (52.3 и 56.5 м.д.) и двух атомов углерода циклогексанового фрагмента, связанных с атомами азота (67.6 и 68.8 м.д.). 1,3-Дибензил-2-фенилоктагидро-1H-бензимидазол (**10**) является продуктом конденсации *N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамина с бензальдегидом (схема 13) [158]. Образование последнего может быть объяснено гидролизом иминиевой соли в процессе выделения.

Схема 13.



Каталитическая система $[\text{PdCl}_2\text{L4}]/\text{L4}$ 1:1, показавшая один из наилучших результатов в модельной реакции, была в дальнейшем использована для получения энантиомерно обогащенных индолинов (**8b-h**) с различными, в том числе липофильными каркасными заместителями в пятом положении (схема 14).

Схема 14.

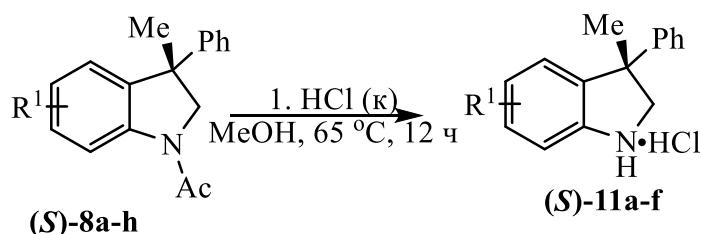


Для отнесения пиков энантиомеров на хроматограммах ВЭЖХ были также получены рацемические образцы соединений (**8a-h**) путем циклизации амидов (**7a,c-i**) при катализе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Ph}_3\text{P}$ 1:2. Энантиомерные избытки 5-замещенных продуктов оказались несколько ниже, чем у (**8a**) и находятся в диапазоне 49-72% *ee*. Исключением является продукт **8f** (15% *ee*). Такое

существенное снижение энантиоселективности при циклизации 2-бромнафтильного производного, вероятно, обусловлено пространственными факторами на энантиодетерминирующей стадии. Интересно отметить, что введение объемистых каркасных заместителей в амиды **7h** и **7i** не привело к значительному снижению энантиоселективности при их циклизации. Перекристаллизацией индолина **8g** с адамантильным заместителем из этанола удалось получить индивидуальный энантиомер (>99% *ee* по ВЭЖХ).

Удаление защитной ацетильной группы проводилось нагреванием индолинов **8a-h** в метаноле в присутствии соляной кислоты (схема 15).

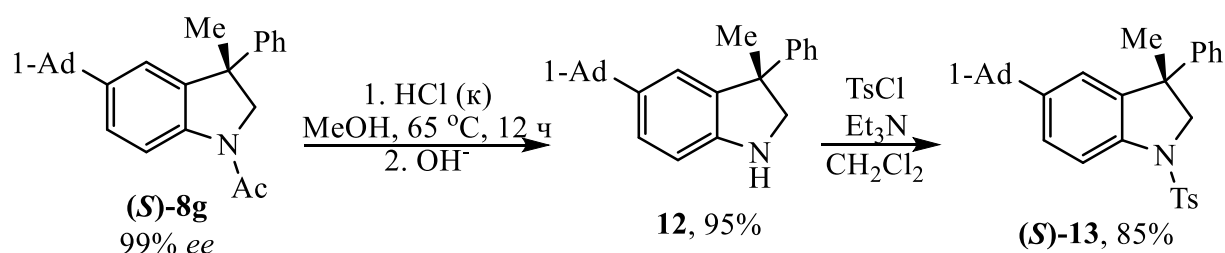
Схема 15.



11a $R^1 = \text{H}$, 91%, **11b** $R^1 = 5\text{-Me}$, 93%,
11c $R^1 = 5\text{-CF}_3$, 92%, **11d** $R^1 = 5\text{-F}$, 91%,
11e $R^1 = 5\text{-Cl}$, 95%, **11f** $R^1 = 3,4\text{-C}_4\text{H}_4$, 89%,
11g $R^1 = 5\text{-(1-Ad)}$, 96%, **11h** $R^1 = 5\text{-(3,5-Me}_2\text{Ad)}$, 90%

(*S*)-Конфигурация индолина **13**, полученного из **8g** в соответствии с приведенной ниже схемой, подтверждена данными РСА (схема 16, рисунок 4).

Схема 16.



Абсолютная конфигурация других продуктов восстановительной реакции Хека **8a-h** предполагается по аналогии.

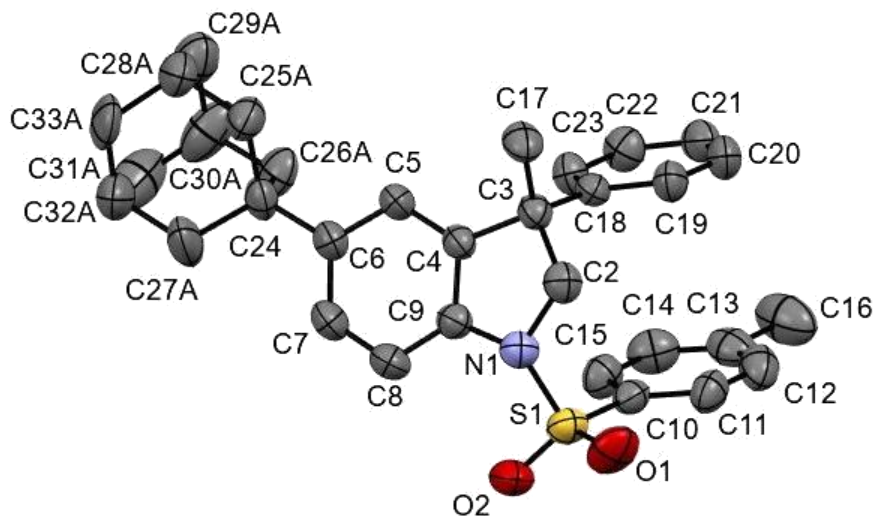


Рисунок 4. Молекулярная структура индолина (**S**)-**13** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2487408)

Возможное объяснение стереохимического результата реакции приведено на рисунках 5 и 6. Из ранее полученных данных РСА (рисунок 1) видно, что бензильные заместители в комплексе ориентированы необычным образом. Для комплекса реализуется абсолютная (R_C, R_C, R_N, S_N)-конфигурация, так что один из бензильных заместителей занимает в хелатном цикле псевдоэкваториальное положение, тогда как другой – псевдоосиальное. Бензильный заместитель, расположенный в псевдоосиальном положении, создает наибольшие пространственные затруднения при координации субстрата. При допущении, что ориентация заместителей в растворе в ходе каталитического процесса сохраняется, следует ожидать, что из возможных четырех способов координации неопределенного субстрата (рисунок 6) преимущественно обладают **A** и **B**, соответствующие *Re*-координации неопределенного фрагмента и ведущие к (*S*)-изомеру. Структуры **B** и **Г** оказываются менее выгодными, поскольку в этом случае более объемистые части субстрата попадают в наиболее стерически нагруженный квадрант II.

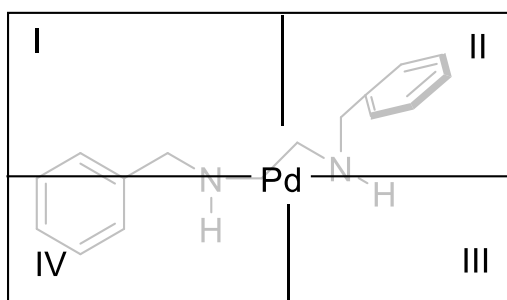


Рисунок 5. Молекулярная структура и квадрантная модель комплекса $[\text{PdCl}_2\text{L}_3]$

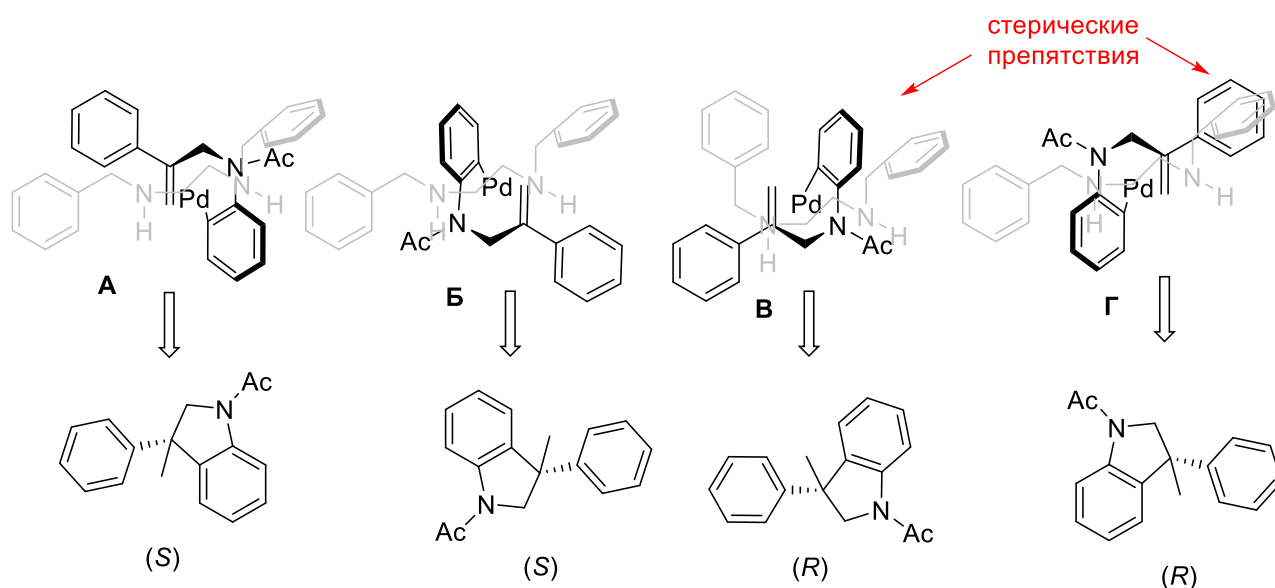


Рисунок 6. Стерохимическая модель асимметрической индукции при катализе комплексом палладия с $(1R,2R)$ - N,N' -дибензилциклогексан-1,2-диамином

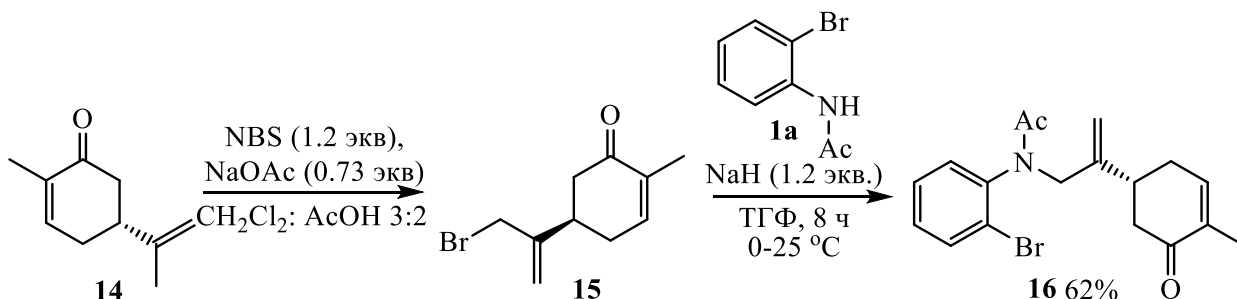
Безусловно, данное предположение требует дальнейших уточнений с применением расчетных методов. Тем не менее, представленная на рисунке 6 модель хорошо согласуется с полученными экспериментальными данными.

Исходя из описанной выше гипотезы, мы предположили, что при наличии хирального заместителя при двойной связи исходного амида восстановительную реакцию Хека можно провести диастереоселективно. При этом асимметрический центр в третьем положении индолина будет формироваться на стадии внедрения при стереоконтроле со стороны уже присутствующего в субстрате асимметрического центра. Как ожидалось, использование вицинального диамина той или иной конфигурации в качестве

хирального лиганда будет способствовать или наоборот, препятствовать протеканию реакции.

Для проверки этого предположения мы синтезировали хиральный субстрат **16** из доступного природного соединения (5*R*)-(-)-карвона **14** в соответствии со схемой 17. В спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР наблюдается двойной набор сигналов соединения **16**, что свидетельствует о смеси двух ротамеров, поскольку по стерическим причинам вращение вокруг связи $\text{C}_{\text{аром}}\text{-N}$ ограничено. Наличие ротамерии у *орто*-замещенных анилидов ранее было представлено в работе [159].

Схема 17.



В качестве катализаторов восстановительной реакции Хека были использованы комплексы палладия с (*R,R*)- и (*S,S*)-изомерами *N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамина [$\text{PdCl}_2\text{L3}$] и [$\text{PdCl}_2\text{L6}$]. Реакционные смеси анализировались методом ГХ-МС. Было установлено, что в случае проведения реакции с комплексом на основе (*R,R*)-изомера диамина основным продуктом реакции является индолин **17** (схема 18, таблица 2, строка 1). Он был выделен колоночной хроматографией и представляет собой индивидуальный диастереомер, в пользу чего свидетельствует один набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Исходя из полученных данных РСА для соединения **13**, можно предполагать (*S*)-конфигурацию стереоцентра в третьем положении индолина **17**. Для надежного отнесения сигналов были сняты двумерные спектры ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^1H NOESY. Наиболее важные корреляционные взаимодействия соединения **17** представлены на рисунке 7.

Схема 18.

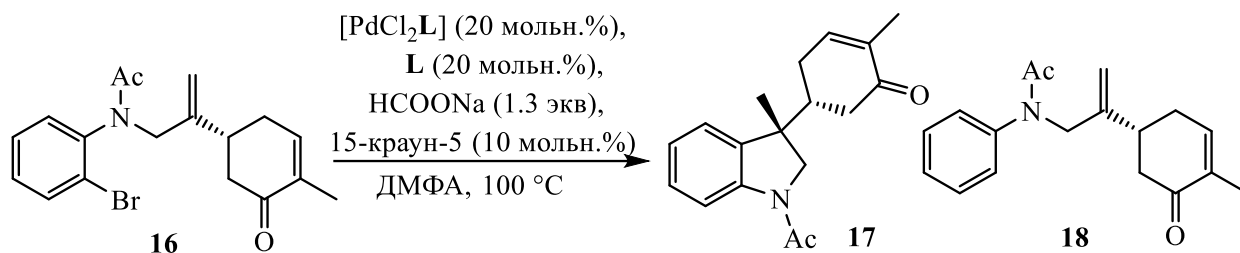


Таблица 2.

Исследование активности каталитических систем на основе комплексов Pd с лигандами L3,6,7 в реакции циклизации непредельного амида 16

№	Катализатор, (мольн.%)	Добавка, (мольн.%)	Конверсия, %	Соед. 17 ^a , %	Соед. 18 ^a , %	Выход ^b , %:	
						17	18
1	$[PdCl_2L3]$ (10)	L3 (10)	37	37	0	12	-
2	$[PdCl_2L3]$ (20)	L3 (20)	100	84	0	73	-
3	$[PdCl_2L6]$ (10)	L6 (10)	50	0	43	0	25
4	$[PdCl_2L7]$ (10)	-	53	32	7	-	-

^a По данным ГХ-МС; ^b После колоночной хроматографии

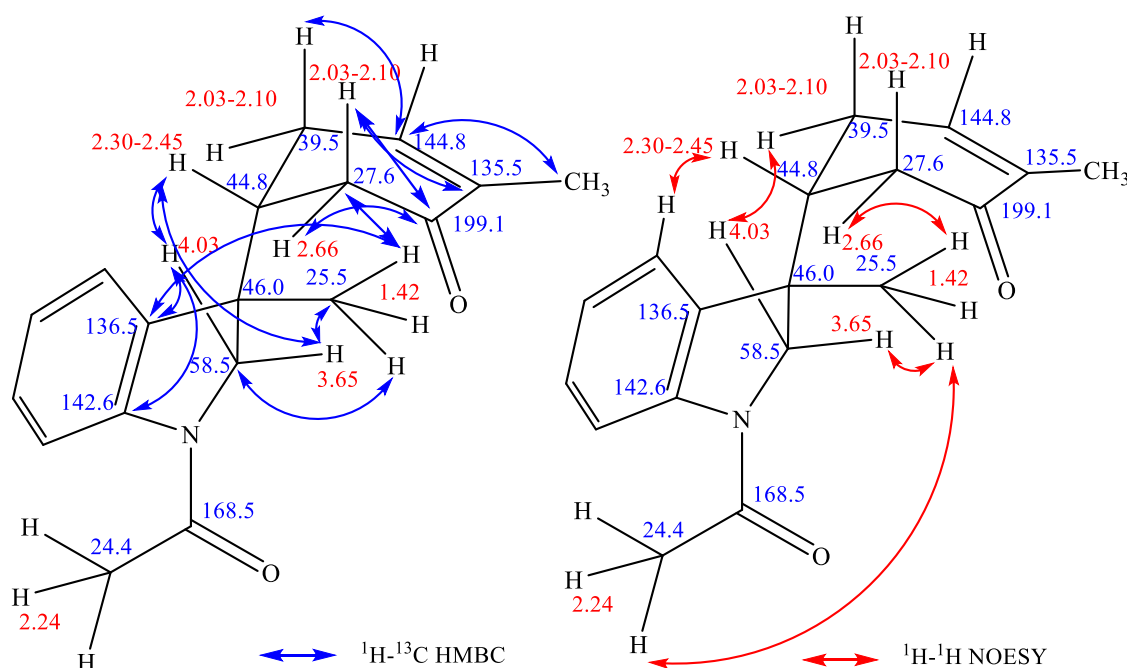


Рисунок 7. Ключевые корреляции $^1H\text{-}^{13}C$ HMBC и $^1H\text{-}^1H$ NOESY для соединения 17 (δ, м. д.)

С другой стороны, использование комплекса аналогичного строения, но с (S,S)-изомером диамин приводит к образованию продукта формального

замещения брома на водород **18** (таблица 2, строка 3). Образование продукта **18** может объясняться только отсутствием стадии внедрения непредельного фрагмента субстрата **16** по связи Pd-C. Наиболее вероятной причиной последнего являются стерические затруднения, создаваемые (*S,S*)-изомером диаминa **L6** в соответствующем диастереомерном переходном состоянии. Эти интересные наблюдения открывают новые перспективы использования внутримолекулярной восстановительной реакции Хека для создания хиральных молекул с двумя и более стереоцентрами заданной конфигурации.

К сожалению, для достижения полной конверсии в данной реакции потребовались очень большие загрузки катализатора (20 мольн.%) (строка 2). Стоит отметить, что при проведении реакции с [PdCl₂**L7**] образовалась сложная смесь продуктов, идентифицировать которые не удалось (строка 4). Эти данные указывают на определяющую роль строения диаминa не только на энантио-, но и хемоселективность восстановительной реакции Хека.

Таким образом, хиральные вицинальные диаминy могут рассматриваться как перспективные лиганды при создании металлокомплексных катализаторов для внутримолекулярной восстановительной реакции Хека.

2.3 Предполагаемый механизм внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, катализируемой комплексами палладия с хиральными вицинальными диаминами

Значительная асимметрическая индукция, наблюдаемая в восстановительной циклизации амидов **7a-i**, свидетельствует в пользу реализации гомогенного металлокомплексного катализа.

Тем не менее, для получения дополнительных сведений о механизме исследуемой реакции мы провели ртутный тест. Данный тест проводили с использованием амида **7a** в аналогичных условиях, описанных ранее, в

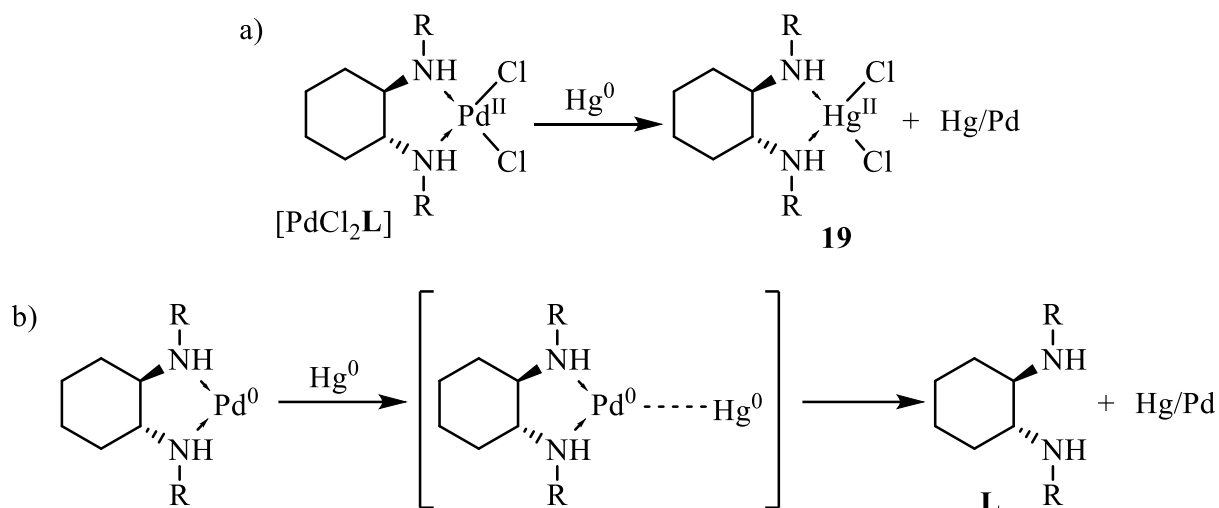
присутствии каталитической системы $[\text{PdCl}_2\text{L4}]/\text{L4}$ 1:1 с добавлением 300 эквивалентов ртути. Наблюдалось полное ингибирование каталитической активности по сравнению с контрольной реакцией.

Полученный положительный результат на отравление ртутью, к сожалению, не может быть однозначно интерпретирован как подтверждение присутствия гетерогенных каталитически активных частиц палладия в реакции Хека. Тем не менее, этот результат убедительно свидетельствует об участии в каталитическом цикле частиц $\text{Pd}(0)$. Аналогичный результат был показан в статье [160].

Следует отметить, что трактовка данных, полученных с помощью ртутного теста, зачастую не является однозначной и требует взвешенного подхода. Согласно литературным данным [161-163], комплексы переходных металлов способны проявлять заметную реакционную способность по отношению к элементной ртути. Кроме того, конечный результат теста существенно зависит от экспериментальных условий: концентрации введенной ртути, скорости перемешивания реакционной среды, а также структурных особенностей используемого катализатора и образующихся интермедиатов [128].

В частности, нельзя исключать протекание окислительно-восстановительного трансметаллирования между молекулярными формами $\text{Pd}(\text{II})$ и металлической ртутью, которая в данной ситуации выступает в роли восстановителя (схема 19, а). Другой вероятный механизм дезактивации связан с ртуть-индуцированной диссоциацией связи металл–лиганд в комплексах $\text{Pd}(0)$ вследствие обратимого связывания каталитических частиц на поверхности металлической ртути (схема 19, б). Таким образом, для корректного уточнения механизма исследуемой реакции необходим комплексный экспериментальный подход с привлечением нескольких независимых тестов.

Схема 19.



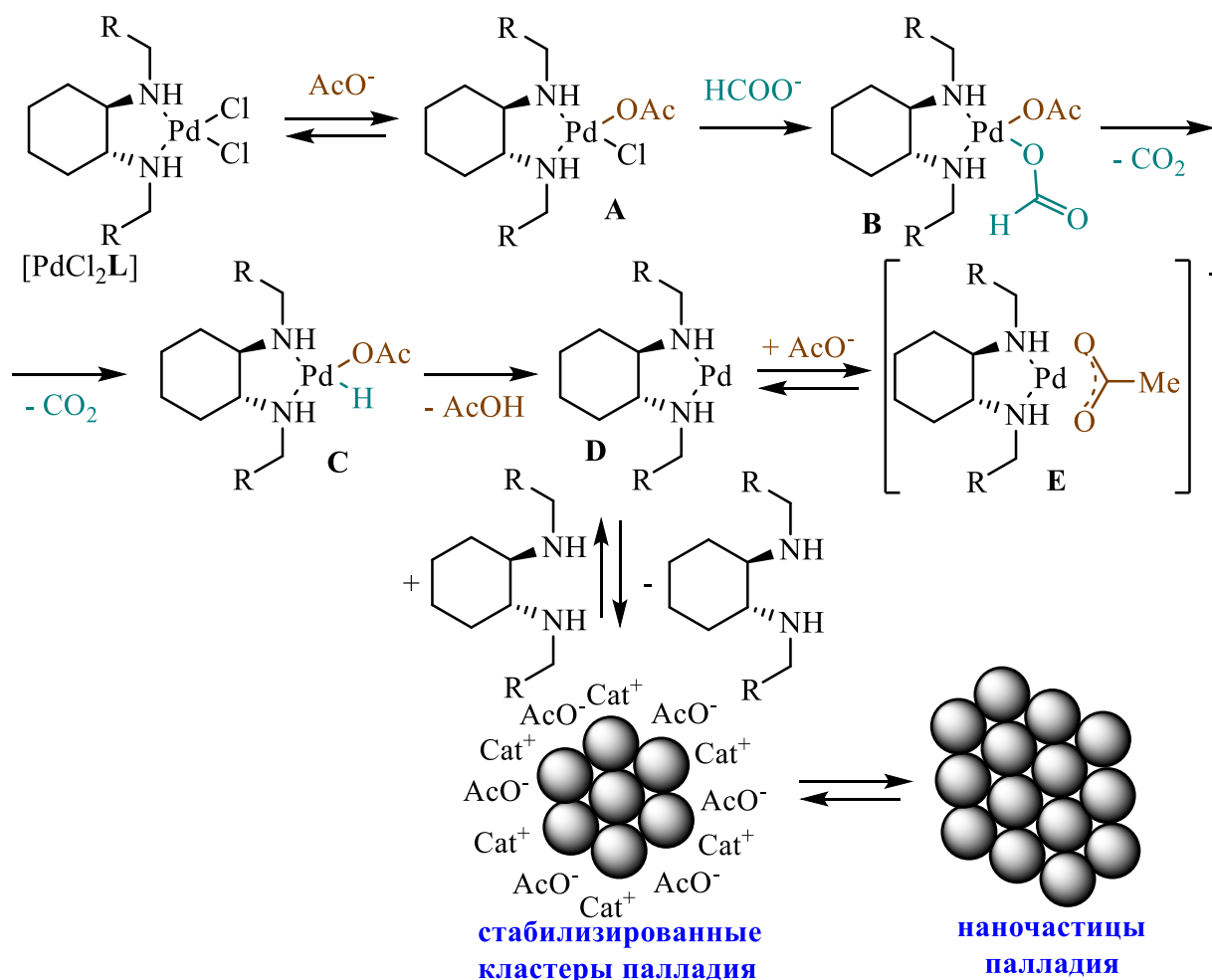
В последние годы широкое распространение получила концепция «каталитического коктейля», предполагающая одновременное участие в каталитическом процессе как молекулярных форм, так и металлических кластеров и наночастиц [164].

С учетом накопленных данных [117], а также полученных в настоящей работе экспериментальных результатов, мы предполагаем, что каталитический цикл с участием диаминных комплексов палладия в общих чертах может быть представлен схемой 20.

Роль ацетата натрия, как указывалось выше, предположительно, состоит в стабилизации комплекса Pd^0 , образующегося при восстановлении предкатализатора $[\text{PdCl}_2\text{L}]$ при участии формиата натрия. Образующийся в результате замещения хлора на ацетат и формиат комплекс **B** элиминировать CO_2 , в результате чего образуется гидридный комплекс **C** (схема 20). Дальнейшее восстановительное элиминирование уксусной кислоты, приводящее к комплексу Pd^0 **D** может происходить легче, чем элиминирование бромистого водорода. При этом следует ожидать, что анионный 18-электронный комплекс **E** более стабилен по сравнению с 14-электронным нейтральным **D**. Этот фактор минимизирует вклад деградации катализатора с образованием стабилизированных кластеров и наночастиц

палладия путем смещения равновесия в сторону молекулярной формы **Е**. При этом нельзя исключать и участия стабилизированных кластеров палладия в катализе восстановительной реакции Хека (Cat^+ - катионы натрия или протонированных форм лиганда).

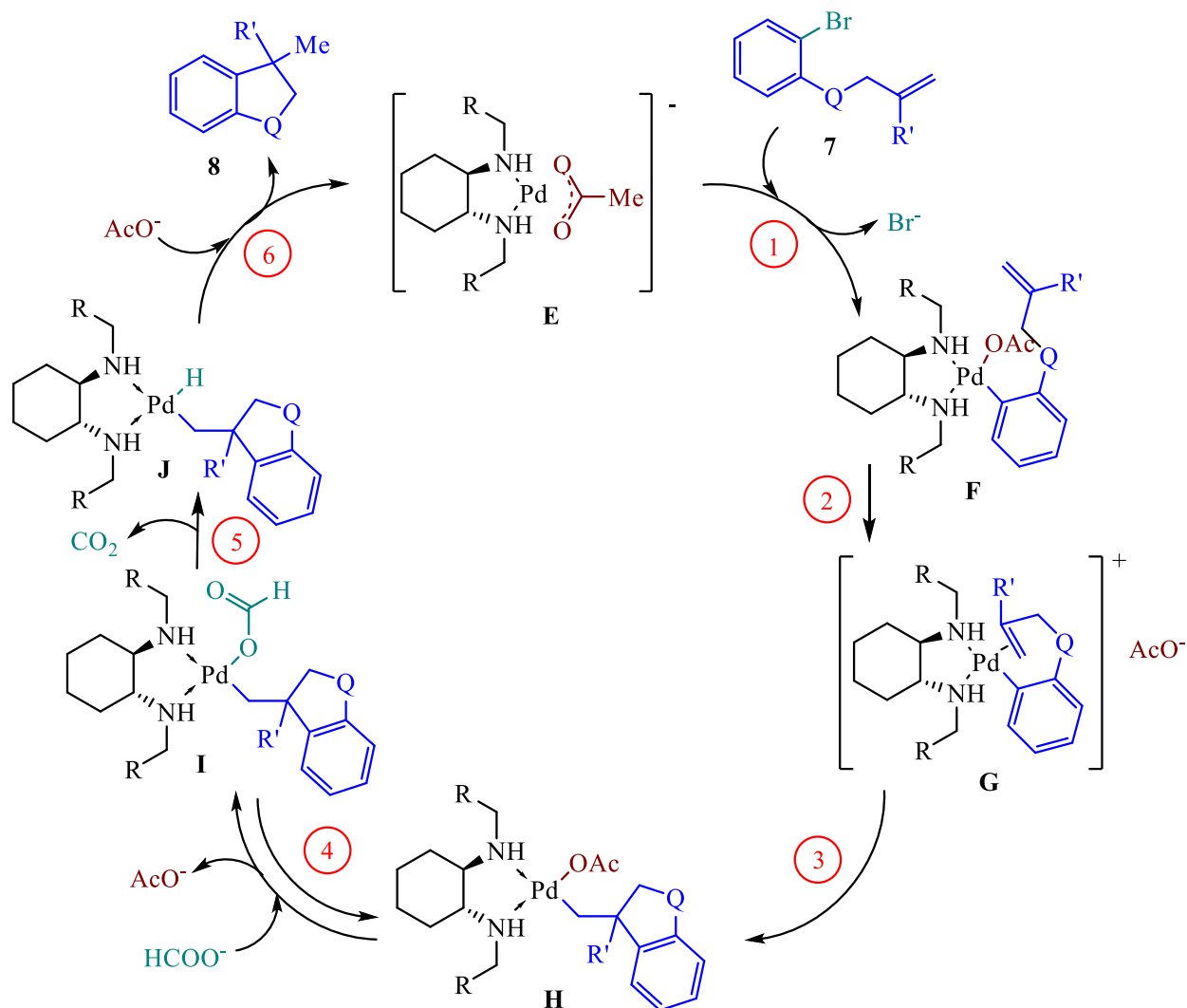
Схема 20.



Образовавшийся анионный комплекс **Е** вступает в реакцию окислительного присоединения с бромпроизводным **7** ($\text{Q} = \text{NHAc}$, стадия 1). В результате образуется интермедиат **Ф** (схема 21). Координация пространственно сближенного олефинового фрагмента **7** к атому палладия сопровождается замещением ацетатного лиганда с образованием катионного комплекса **Г** (стадия 2). Затем следует реакция внедрения олефина по связи Pd-C (стадия 3). Замещение ацетата на формиат приводит к образованию интермедиата **И** (стадия 4). Последующая экструзия CO_2 (стадия 5) и

восстановительное элиминирование из гидридного комплекса **J** (стадия 6) приводят к образованию продукта восстановительной циклизации **11** и регенерации катализатора **E**.

Схема 21.



Были определены значения TON для катализатора $[\text{PdCl}_2\text{L3}]/\text{L3}$ в условиях, приведенных в таблице 1 (строка 7), но при разных соотношениях катализатор / субстрат. При загрузке катализатора 5 мольн.% значение TON составляет 10, при 2 мольн.% - 46, а при 1 мольн.% - 36. Эта парадоксальная, на первый взгляд, зависимость может объясняться следующим. В то время как исследуемая каталитическая реакция, предположительно, имеет первый порядок по концентрации палладия, процесс агрегации палладия в каталитически неактивные наночастицы должен быть более высокого

порядка. Таким образом, путем снижения отношения катализатора к субстрату можно достичь точки, где скорость восстановительной реакции Хека будет «опережать» процессы агрегации [165]. В то же время, снижение соотношения катализатор / субстрат приводит к существенному уменьшению энантиоселективности реакции: при 10 и 5 мольн.% - 75% *ee*, при 2 мольн.% - 56% *ee*, при 1 мольн.% - 41% *ee*. Данная зависимость свидетельствует об участии «нехиральных» форм Pd⁰ (комплексов или металлических кластеров) в катализе восстановительной реакции Хека.

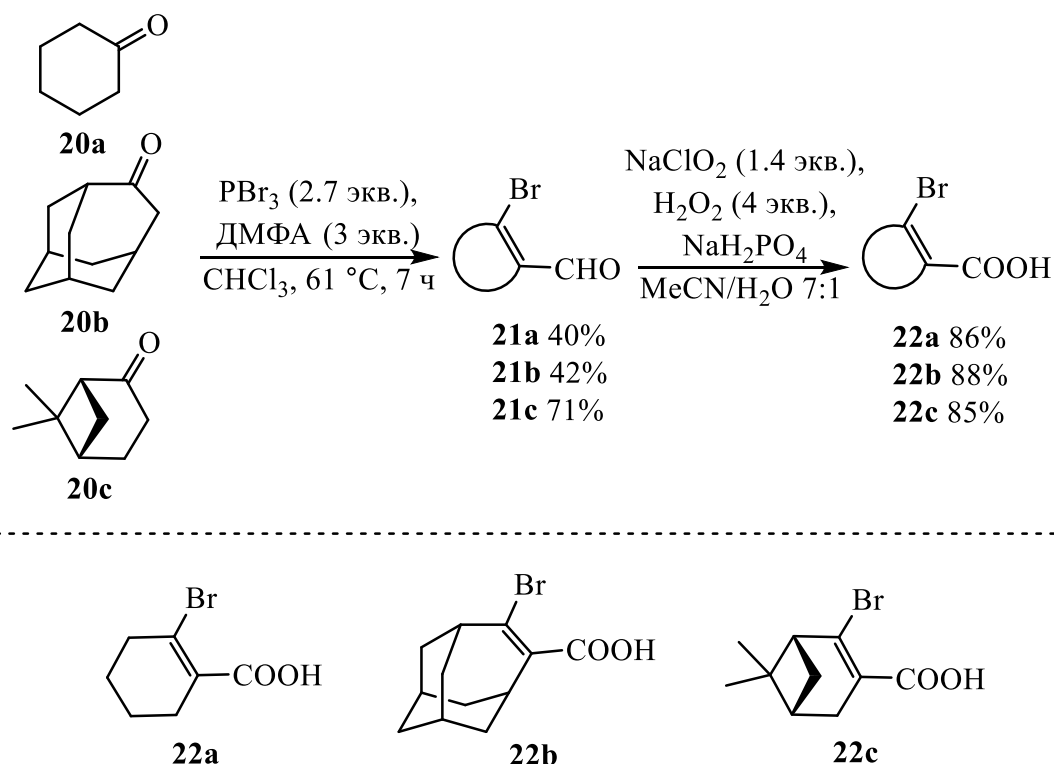
2.4 Циклизация непредельных амидов алициклических карбоновых кислот

Внутримолекулярную восстановительновосстановительную реакцию Хека и родственные каскадные превращения проводили в основном с галогенароматическими производными, работ с галогенциклоалкенами практически нет. Соединения, сочетающие каркасные карбоциклы с азагетероциклами, активно изучаются в медицинской химии, причём основное внимание уделялось синтезу спиро- и аннелированных производных адамантана, проявляющих противовирусную активность [150, 166-168]. Напротив, аналоги на основе гомоадамантана исследованы значительно меньше [169]. Помимо каркасных соединений, особый интерес представляют бициклические соединения. Так, различные производные, полученные на основе β-пинена, характеризуются широким спектром биологической активности, включая противоопухолевое, антибактериальное, противогрибковое, антидиабетическое и противоаллергическое действие [170-174]. Имеющиеся данные позволяют рассматривать гетероциклические системы на основе гомоадамантана, а также производные β-пинена в качестве перспективных соединений для дальнейшей разработки лекарственных средств. В литературе описан единственный пример

высокодистереоселективной восстановительной реакции Хека в качестве ключевой стадии для получения алкалоида гелсамоксонины [4]. Циклизация производных на основе мостиковых бициклических систем в настоящий момент не изучена. В нашем исследовании мы осуществили внутримолекулярную циклизацию с участием функциональных производных 2-бромциклогекс-1-ена, 4-бромгомоадамант-4-ена и 2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ена.

На начальном этапе нами были получены 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоновая кислота (**22a**), 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновая кислота (**22b**) и 2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновая кислота (**22c**) из циклогексанона (**20a**), гомоадамантанона (**20b**) и (1*R*,5*S*)-(+)-нопинона (**20c**) формилированием системой $\text{PBr}_3/\text{ДМФА}$ с последующим окислением альдегидов **21a-c** (схема 22).

Схема 22.

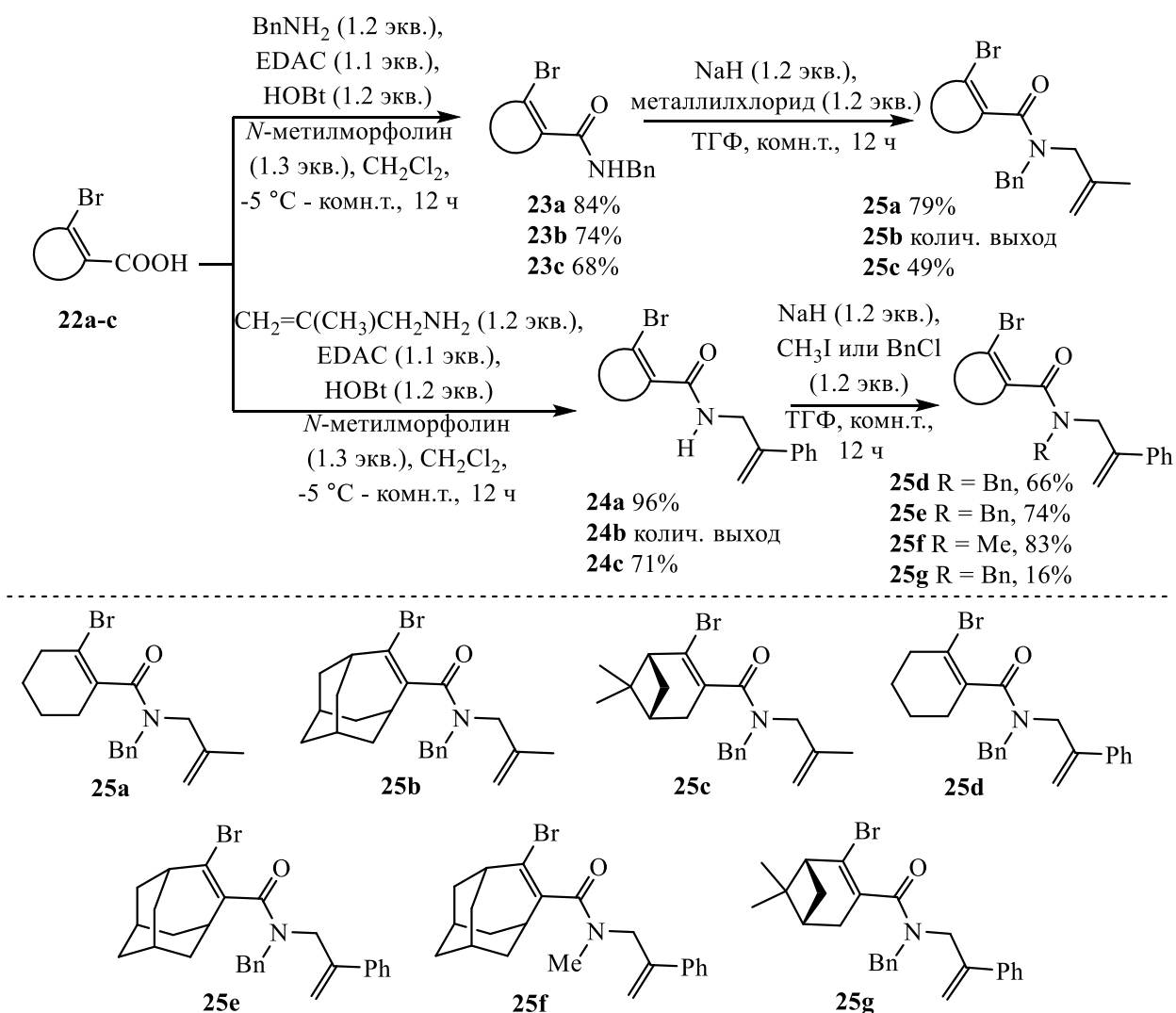


На следующем этапе из карбоновых кислот **22a-c** были синтезированы амиды **23a-c** путем конденсации с бензиламином в присутствии

EDAC/HOBT. Соединения **25a,b** были получены обработкой амидов **23a,b** гидридом натрия, а затем металлилхлоридом (схема 23).

Производные **24a-c** были синтезированы конденсацией кислот **22a-c** с 2-фенилаллиламином в присутствии EDAC/HOBT. Алкилирование соединений **24a,b** привело к образованию амидов **25d-f**. Стоит отметить, что в случае синтеза соединений **25c,g** потребовалось добавление иодида натрия и нагревание в течение 6 часов, поскольку при комнатной температуре конверсия составляет всего 5%.

Схема 23.



Поскольку комплексы палладия с вицинальными диаминами проявили каталитическую активность в восстановительной реакции Хека непредельных амидов, а в некоторых случаях в их присутствии циклизация

проходила с умеренной энантиоселективностью, скрининг каталитических систем начали с этих комплексов. Восстановительную реакцию Хека осуществляли сначала с использованием комплекса $[PdCl_2L7]$ (схема 24, таблица 3, строки 1-4, 6, 8). В случаях циклизации **25d,e** наблюдалось образование рацемических продуктов **26d,e** (таблица 3, строки 4, 6). Продукт циклизации *N*-метильного производного **26f** выделить не удалось из-за близости R_f целевого соединения и родственных примесей (строка 8). Для полного превращения амида **25a** потребовалось 30 мольн.% комплекса (Таблица 3, строка 1). Необходимость использования таких больших загрузок катализатора была обусловлена его быстрой дезактивацией с образованием палладиевой черни. Неожиданным для нас оказалось, что стерически нагруженное производное бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты **25b** дает продукт циклизации **26b** с хорошим выходом (80%) в присутствии 10 мольн.% того же катализатора (строка 2). Строение соединения **26b** подтверждено данными РСА (рисунок 8).

Рацемические образцы использовались в дальнейшем для разработки методик аналитического разделения энантиомеров **26d,e**.

Схема 24.

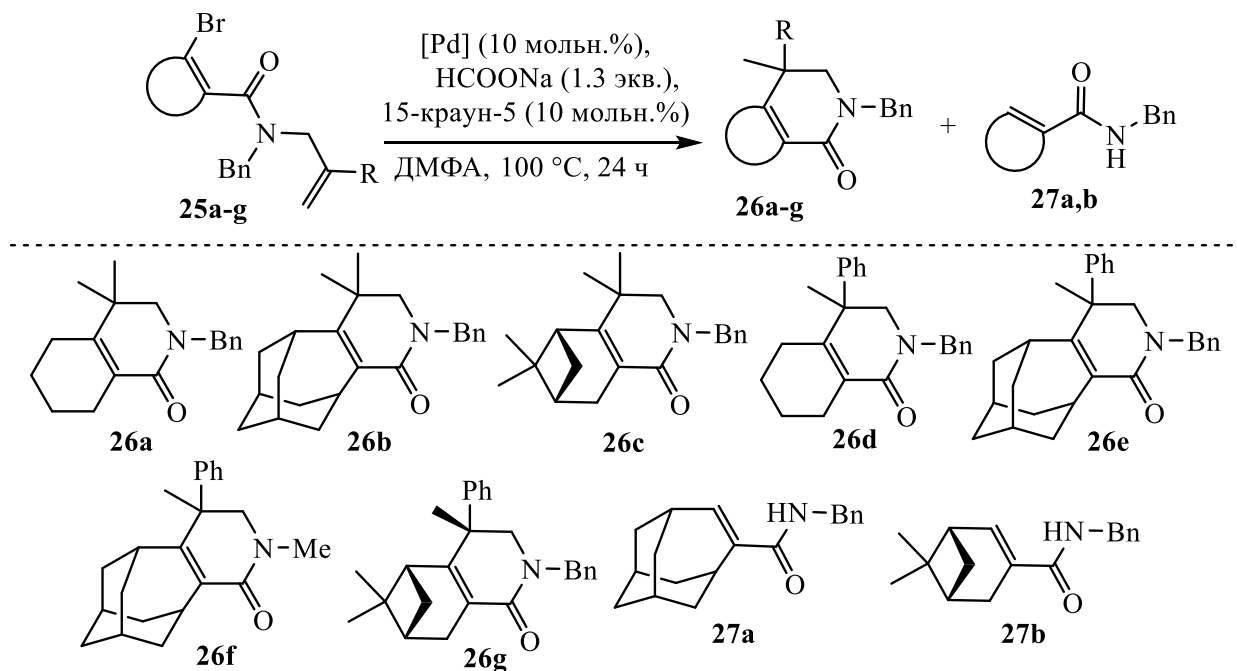


Таблица 3.

Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека непредельных амидов алициклических карбоновых кислот 25a-g в присутствии различных каталитических систем

№	Субстрат	Катализатор или предкатализатор (мольн. %)	Лиганд (мольн. %)	Продукт	Конверсия ^a , %	Выход ^б , %	ee ^в , %
<i>азотсодержащие лиганды</i>							
1	25a	[PdCl ₂ L7] (30)	-	26a	95	65	-
2	25b	[PdCl ₂ L7] (10)	-	26b	100	80	-
3	25c	[PdCl ₂ L7] (10)	-	26c	87	29	-
4	25d	[PdCl ₂ L7] (10)	-	26d	100	75	0
5	25d	[PdCl ₂ L3] (10)	L3 (10)	26d	100	75	3
6	25e	[PdCl ₂ L7] (10)	-	26e	100	48	0
7	25e	[PdCl ₂ L3] (10)	L3 (10)	26e	100	48	9
8	25f	[PdCl ₂ L7] (10)	-	26f	95	0	0
9	25g	[PdCl ₂ L3] (10)	L3 (10)	26g	100	28	dr 1/-
10	25g	[PdCl ₂ L6] (10)	L6 (10)	26g	100	30	dr 1/-
<i>фосфиновые лиганды</i>							
11	25d	Pd(OAc) ₂ (2)	(R)-BINAP (4)	26d	100	58	76
12	25d	Pd(OAc) ₂ (2)	(R)-SDP (4)	26d	100	68	21
13	25d	Pd(OAc) ₂ (2)	(S)-SegPhos (4)	26d	55	30	90
14	25e	Pd(OAc) ₂ (10)	(R)-BINAP (20)	26e+27a	72	15	77
15	25e	Pd(OAc) ₂ (10)	(S)-SegPhos (20)	26e+27a	22	18/4 ^с	-
16	25g	Pd(OAc) ₂ (10)	(R)-BINAP (20)	26g+27b	86	61/25 ^с	-

^a Определена методом ГХ-МС; ^б После колоночной хроматографии; ^в Определен методом ВЭЖХ с использованием колонки ChiralpakAD-3 с неподвижной хиральной стационарной фазой; ^с Определен методом ГХ-МС

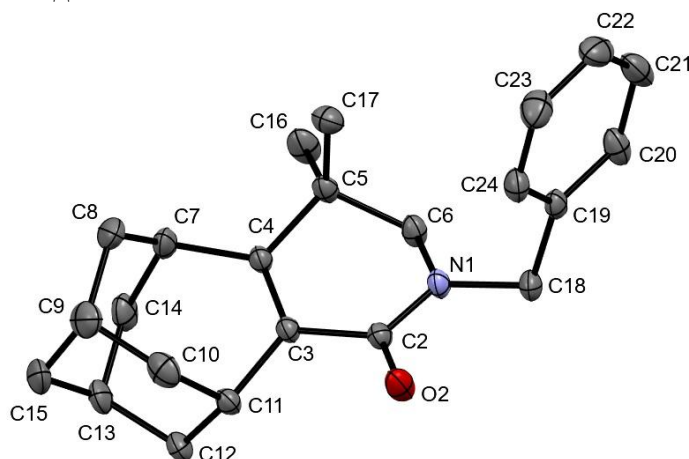


Рисунок 8. Молекулярная структура соединения **26b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2364989)

Применение каталитической системы на основе (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамина [PdCl₂**L3**], хорошо зарекомендовавшей себя в асимметрическом синтезе индолинов, в случае бромциклоалкенильных субстратов приводило к скалеческим смесям **26d** и **26e** с незначительным преобладанием одного из энантиомеров (строки 5, 7). В то же время, она была успешно использована в диастереоселективной циклизации амида терпенового ряда **25g** (строка 9). В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C непина-аннелированного производного **26g** наблюдался один набор сигналов, а на хроматограммах ВЭЖХ – один основной пик, что свидетельствует в пользу преимущественного образования одного из диастереомеров. Интересно отметить, что, в отличие от рассмотренной выше циклизации производного карвона, конфигурация лиганда в данном случае не оказывает влияния на стереохимический результат реакции (строки 9, 10).

Для надежного отнесения сигналов, а также для определения конфигурации стереоцентра были сняты двумерные спектры ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC и ¹H–¹H NOESY. Наиболее важные корреляционные взаимодействия соединения **26g** представлены на рисунке 9. В спектре ¹H–¹H NOESY наблюдались кросс-пики пространственного взаимодействия протонов метильной группы при стереоцентре (H-13) с протонами H-5 и H-11, что свидетельствует в пользу (*S*)-конфигурации стереоцентра 4, т.к. в случае (*R*)-конфигурации метильная группа слишком удалена от метиленовой группы, и взаимодействие H-13 – H-11 исключено. (*S*)-Конфигурация стереоцентра была также подтверждена методом PCA (рисунок 10).

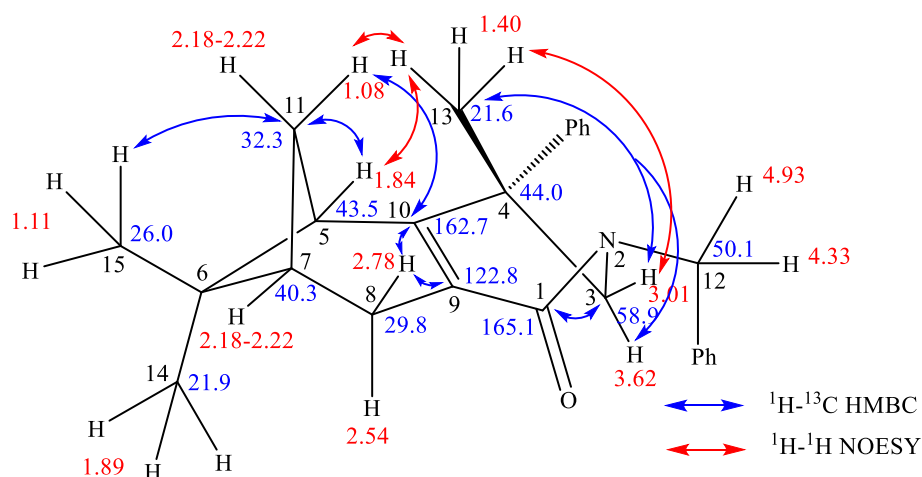


Рисунок 9. Ключевые корреляции ^1H – ^{13}C HMBC и ^1H – ^1H NOESY для соединения **26g** (δ , м. д.)

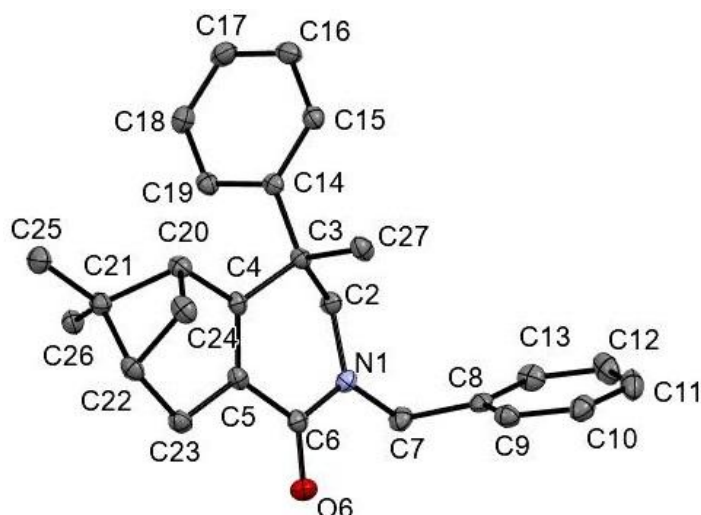


Рисунок 10. Молекулярная структура соединения **26g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

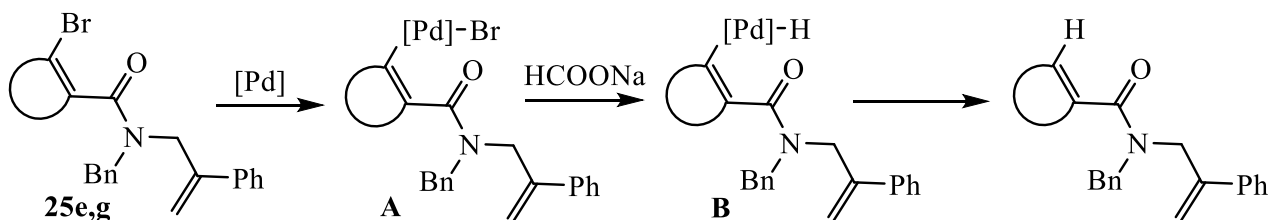
Поскольку с азотсодержащими лигандами асимметрической индукции практически не наблюдалось, нами также были исследованы каталитические системы на основе фосфорсодержащих лигандов.

Реакция амидов **25b,e,f** в присутствии каталитических систем $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Ph}_3\text{P}$ 1:2 и $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{R,R})\text{-DIOP}$ 1:2 привела к образованию сложной смеси продуктов. Асимметрическая индукция наблюдалась при использовании аксиально-хиральных (*R*)-BINAP, (*S*)-SegPhos и (*R*)-SDP. Хотя наиболее высокую энантиоселективность в циклизации **25d** обеспечивал (*S*)-SegPhos (90% *ee*, строка 13), выход продукта в этом случае оказался ниже,

чем с (*R*)-BINAP (строка 11). Стоит отметить, что 2 мольн.% катализатора достаточно для полного превращения амида **25d** в продукт **26d**. Кроме того, при переходе к менее реакционноспособному гомоадамантеновому субстрату скорость реакции оказалась неприемлемо низкой (строка 15). Поэтому в конечном счете предпочтительной оказалась каталитическая система на основе (*R*)-BINAP (до 77% *ee*).

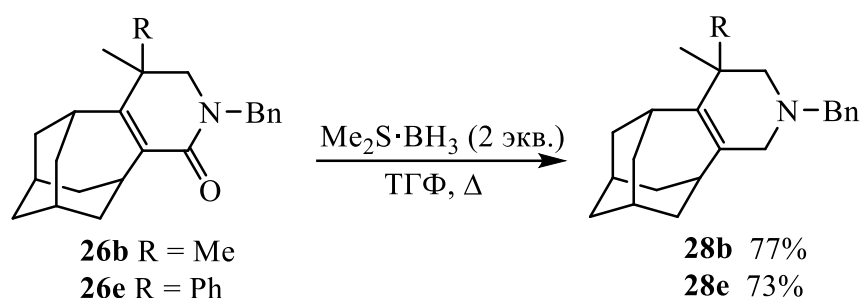
Стоит отметить, что помимо продукта циклизации **26e** наблюдались другие побочные продукты (строка 14), среди которых был идентифицирован амид **27a** – продукт формального замещения брома на водород и, одновременно, дезаллилирования (схема 25). Аналогичные процессы наблюдались при использовании лиганда (*S*)-SegPhos (строка 15). В случае циклизации амида **25g** при использовании трифенилфосфина и (*R*)-BINAP образовывалась сложная смесь продуктов, среди которых удалось выделить побочный продукт **27b**, однако продукт циклизации в чистом виде не был получен (строка 16). Литературные данные также подтверждают возможность формального замещения галогена на водород в условиях реакции Хека [175]. Так, в этой работе показано, что на палладиевом катализаторе Pd/C в присутствии формиата натрия в качестве восстановителя наряду с продуктом кросс-сочетания образуются продукты гидродегалогенирования арилгалогенидов. Данное наблюдение согласуется с результатами наших исследований, в которых в зависимости от структуры исходного соединения и условий реакции также фиксировалось формальное замещение брома на водород, указывая на наличие конкурирующего процесса гидродегалогенирования.

Схема 25.



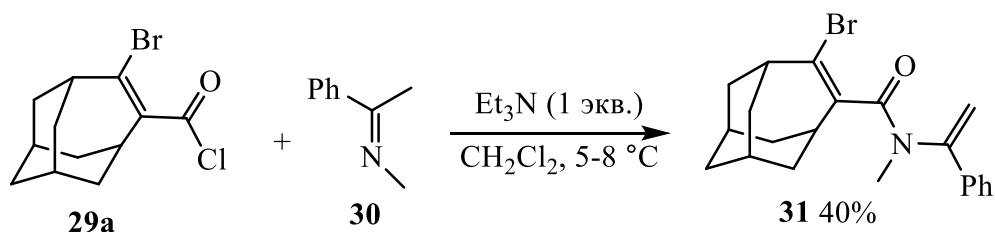
Полициклическое соединение **26b** проявило активность против вируса гриппа А (H1N1). С точки зрения потенциальной биологической, прежде всего, антивирусной активности, интерес представляют также аннелированные производные гомоадамантана, включающие тетрагидропиридиновый цикл. Соединения **28b,e** были получены с хорошими выходами путем восстановления продуктов циклизации **26b,e** диметилсульфидным комплексом борана (схема 26).

Схема 26.



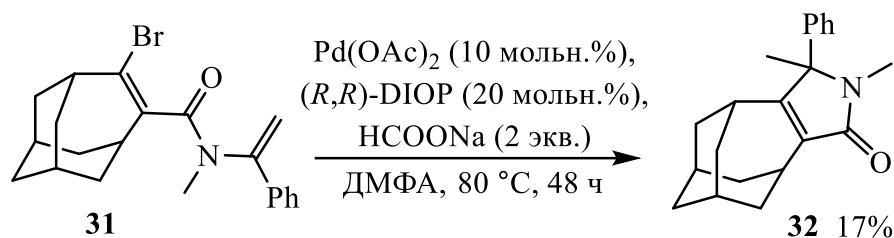
С целью построения 1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онового цикла, аннелированного с гомоадамантовым фрагментом, мы использовали енамид **31**. Само исходное соединение было получено из хлорангида 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты **29a** и кетимина **30** (схема 27).

Схема 27.



Комплекс палладия с вицинальным диамином [PdCl₂L3] в восстановительной циклизации **31** не проявил активности. Напротив, проведение этой реакции под действием катализатора Pd(OAc)₂/(R,R)-DIOP дало целевой продукт, хотя и с низким выходом. Продукт **32** был получен в виде рацемата (схема 28). Низкий выход продукта **32**, вероятно, обусловлен нестабильностью исходного енамида **31** даже при комнатной температуре.

Схема 28.



Каскадные превращения, в которых после стадий окислительного присоединения галогенпроизводного и внедрения непредельного фрагмента молекулы по связи М-С (М = Pd, Ni) следует «нуклеофильный захват» образовавшегося σ -комплекса, открывают широкие возможности для одностадийного синтеза широкого спектра функционально замещенных гетероциклов.

Положительные результаты, полученные при исследовании восстановительной реакции Хека с участием бромциклоалкенильных субстратов, позволяли предполагать возможность реализации и каскадных процессов с их участием благодаря общности основных стадий каталитического цикла.

Основным направлением наших исследований в этом ключе стали реакции Хека / цианирования и Хека / карбонилирования для получения нитрилов **33** и сложных эфиров **34**.

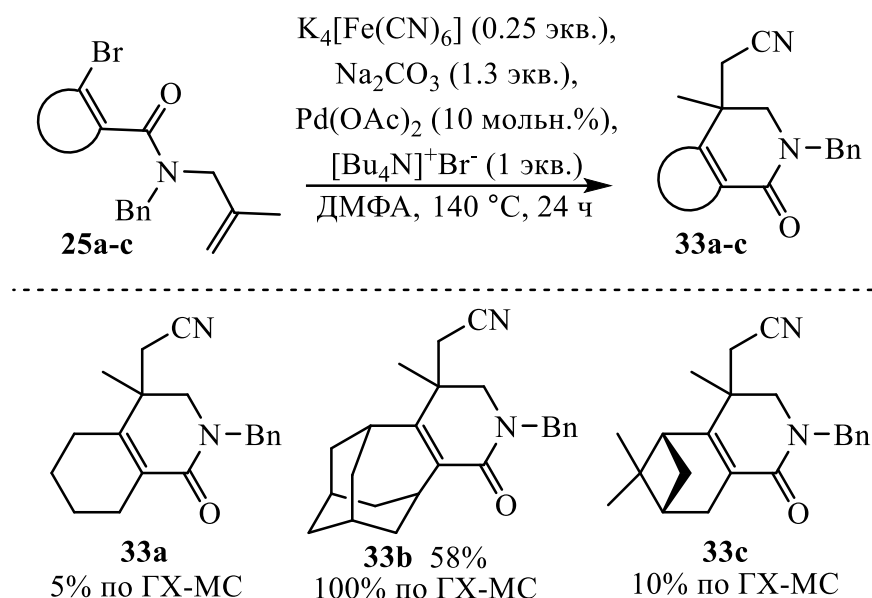
Внутримолекулярная каскадная реакция Хека / цианирования позволяет сформировать гетероциклический фрагмент, содержащий нитрильную группу. Ключевыми факторами, определяющими эффективность и экологичность палладий-катализируемого синтеза таких нитрилов, являются как отказ от традиционных фосфиновых лигандов, так и правильный выбор источника цианид-ионов. Традиционное использование растворимых цианидов (KCN, NaCN) создаёт две основные проблемы: высокая токсичность этих реагентов и образование в растворе избытка свободных CN^- -ионов, которые связываются с палладием с образованием неактивных цианидных комплексов, подавляя каталитический цикл [176]. Решением

первой проблемы выступает применение нетоксичного ферроцианида калия $K_4[Fe(CN)_6]$. Что касается второй проблемы, то низкая растворимость ферроцианида обеспечивает постепенное поступление цианида, необходимое для реакции, без перенасыщения системы и отравления палладия [177]. Сочетание безлигандного подхода с применением $K_4[Fe(CN)_6]$ позволяет не только отказаться от дорогих и токсичных лигандов, но и избежать использования высокотоксичных цианидов щелочных металлов.

Неожиданные результаты были получены при сравнении реакционной способности амидов **25a-c**, содержащих циклогексеновый, гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептеновый фрагменты в каскадной реакции Хека / цианирования.

Было найдено, что каскадная реакция Хека / цианирования может быть реализована только для гомоадамантенового производного **25b** в достаточно жестких условиях при использовании «безлигандного» палладиевого катализа (схема 29).

Схема 29.



В тех же условиях конверсия амидов **25a,c** составляла 5% и 10% соответственно. Увеличение времени реакции не приводило к получению приемлемых выходов, вероятно, из-за дезактивации катализатора.

Повышение температуры до 150 °С или 160 °С вызывало накопление побочных продуктов в реакционной смеси (по данным ГЖХ). Столь кардинальное различие в реакционной способности субстратов **25a-c** требует дальнейшего изучения.

В отличие от *N*-металлильного производного **25b**, амиды **25d,e**, содержащие 2-фенилаллильную группу, в аналогичных условиях не реагируют. Енамид **31** подвергается частичной деградации, не участвуя в реакции Хека / цианирования.

По каскадной реакции Хека / карбонилирования в литературе представлено множество примеров, где используют газообразный СО [178]. Существуют методы, позволяющие избежать работы с газообразным СО. Один из подходов заключается в использовании молекул с карбонильными фрагментами, которые при воздействии переходных металлов, добавок, основания или повышенной температуры выделяют СО. Примерами являются алкил- и арилформиаты [179, 180], муравьиная кислота [181], формамиды и *N*-формилсахарин [110, 180, 182], диоксид углерода [183, 184] и карбонилы металлов [185, 186], такие как универсальный $\text{Mo}(\text{CO})_6$ [187-189].

Первоначально в качестве источника оксида углерода в реакции карбонилирования амидов **25a,b** использовался $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Однако в исследованных условиях реакция не сопровождается циклизацией, что указывает на отсутствие стадии внедрения непредельного фрагмента по связи Pd-C. Наблюдалось образование изомерных продуктов карбонилирования **35a,b** и **36a,b** (схема 30), причем строение соединения **36b** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 11). В присутствии других источников оксида углерода ($\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$, *N*-формилсахарин, фенилформиат) карбонилирование не проходило.

Схема 30.

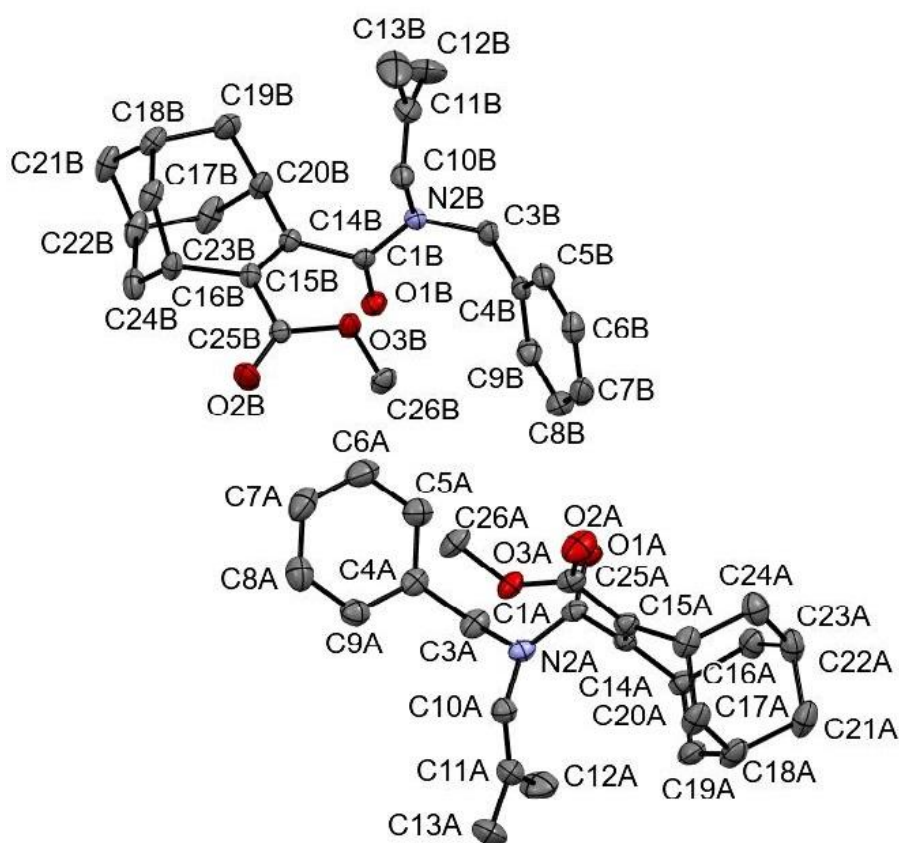
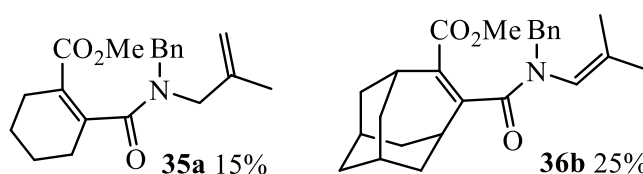
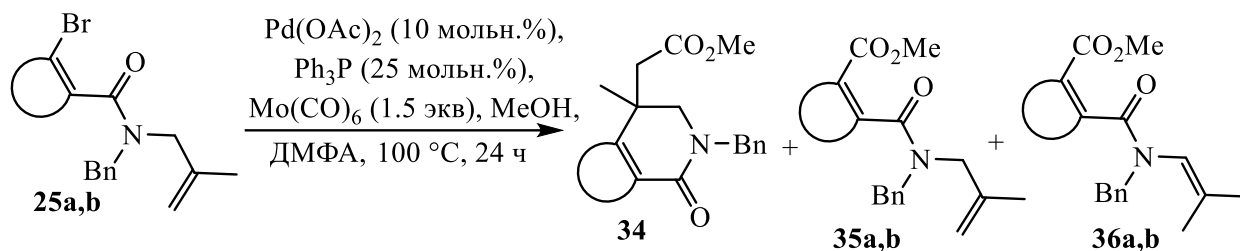
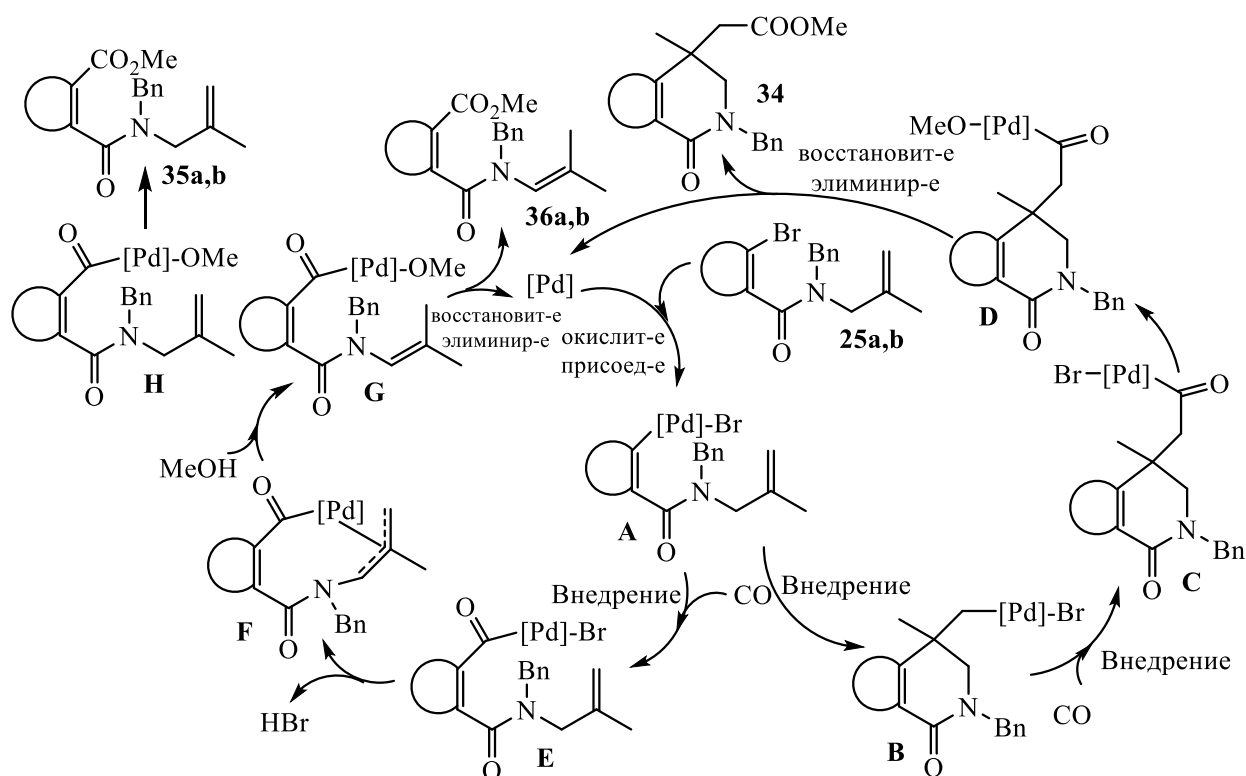


Рисунок 11. Молекулярная структура амида **36b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2393517)

Предполагаемые маршруты образования этих изомерных продуктов представлены на схеме 31.

Схема 31.

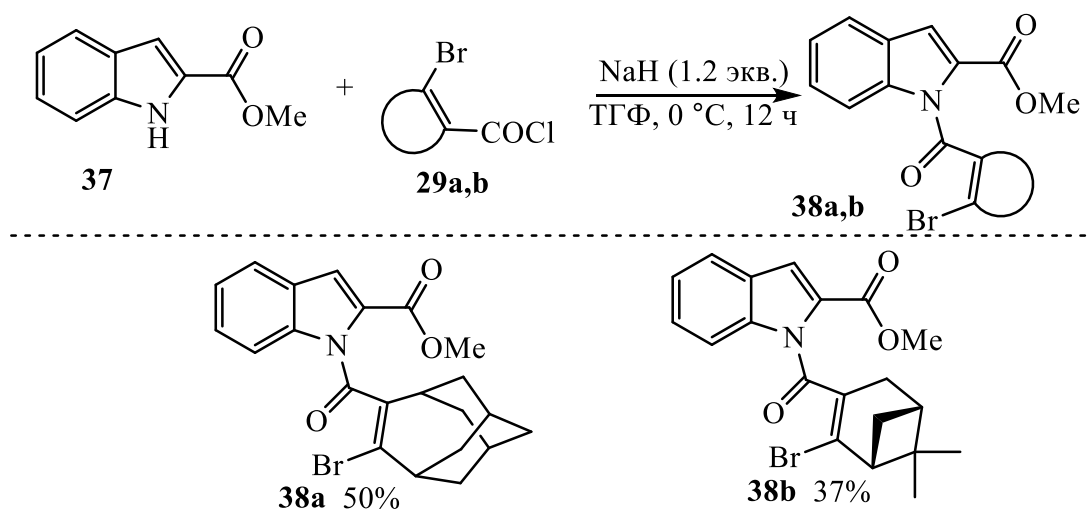


Таким образом, предложен синтез различных азагетероциклов, содержащих циклогексеновый, гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептеновый фрагменты, как с использованием вицинальных диаминов, так и фосфорсодержащих лигандов. В случае (4*S*,5*R*,7*R*)-2-бензил-4,6,6-триметил-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-5,7-метаноизохинолин-1(2*H*)-она реализуется высокодистереоселективный вариант восстановительной реакции Хека. Полученные полициклические гетероциклические соединения представляют особый интерес с точки зрения потенциальной биологической активности. Данные результаты представлены в работе [190].

2.5 Циклизация производных индола, содержащих гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-еновый фрагменты

Восстановительная реакция Хека, сопровождающаяся деароматизацией, может быть использована в качестве стратегии в синтезе полициклических производных, сочетающих гетероциклические и липофильные каркасные фрагменты. В литературе имеются отдельные примеры удачной реализации такого подхода с использованием палладий- и никель-содержащих катализаторов. Однако для каркасных стерически нагруженных субстратов, а также для бициклических мостиковых систем подобных исследований нет. Для этого нами были получены исходные соединения **38a,b** ацилированием метил-1*H*-индол-2-карбоксилата (**37**) хлорангидридами 5-бромгомоадамантан-4-ен-4-карбоновой кислоты (**29a**) и (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты (**29b**) (схема 32).

Схема 32.



Асимметрическую циклизацию / деароматизацию гомоадамантенового производного **38a** удалось осуществить в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*R*)-BINAP и восстановителя TMEDA / HCO₂H (схема 33).

Гомоадамантан-аннелированное производное **39a** было получено с 90% *ee*. Аналогичным образом с (*S*)-BINAP был получен оптический антипод **39a** для надежного отнесения времен выхода энантиомеров на хроматограммах ВЭЖХ. Циклизация терпенового производного **38b** в присутствии комплексов с (*R*)- и (*S*)-BINAP приводит к образованию диастереомерных продуктов с тремя стереоцентрами, два из которых заданы конфигурацией исходного субстрата. Химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C этих продуктов различаются, как и времена выхода на хроматограммах ВЭЖХ, что говорит о разной абсолютной конфигурации формирующегося стереоцентра в зависимости от конфигурации используемого лиганда. Методом PCA была установлена (*R*)-конфигурация четвертичного атома углерода в продуктах циклизации (рисунки 12, 13).

Схема 33.

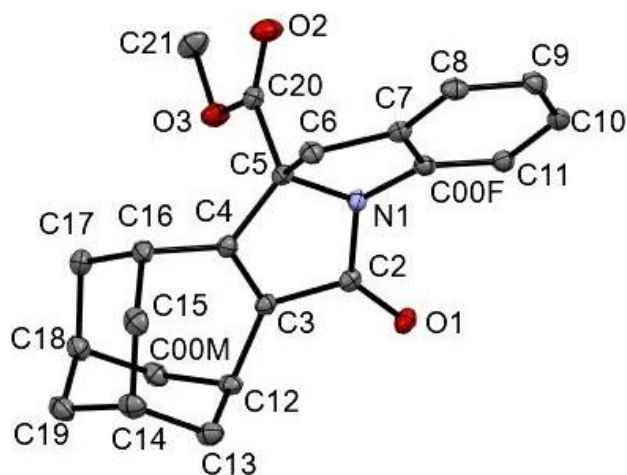
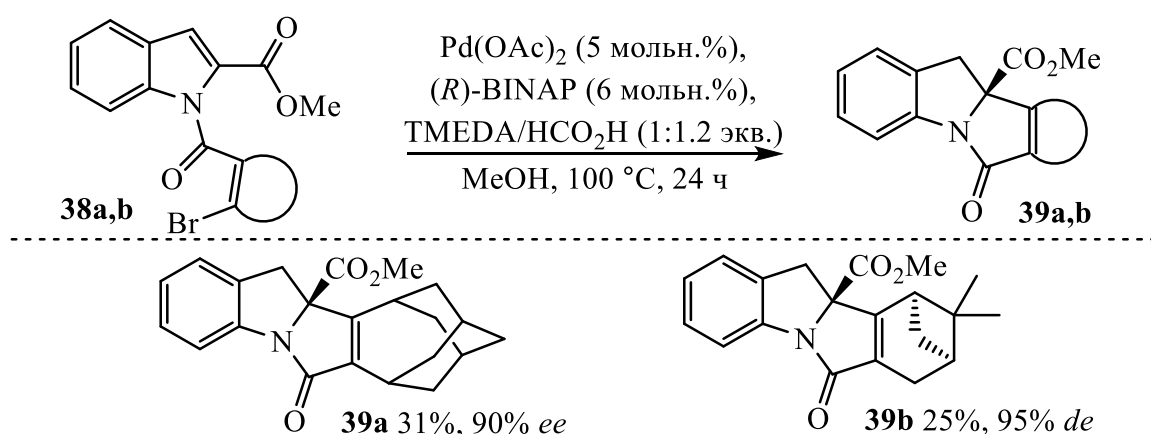


Рисунок 12. Молек. структура **39a**

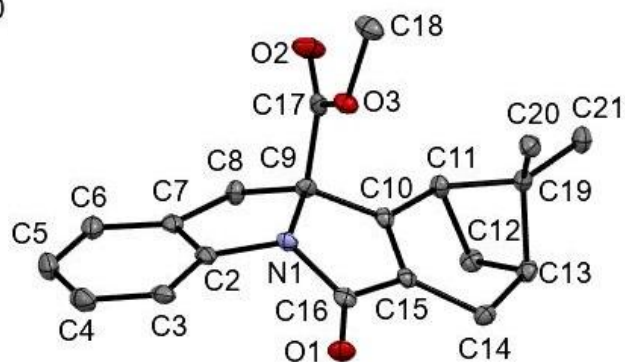


Рисунок 13. Молек. структура **39b**

Таким образом, предложен высокоэнантиоселективный вариант палладий-катализируемой восстановительной реакции Хека индолов, содержащих каркасный фрагмент и бициклические мостиковые системы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный подход обеспечивает надежный синтетический путь к энантиомерно обогащенным полициклическим структурам, сохраняя высокий уровень стереоконтроля даже в присутствии стерически затрудненных фрагментов.

2.6 Синтез нерацемических 3-адамантилиндан-1-онов

Замещенные инданоны продемонстрировали широкий спектр биологической активности, что вызывает огромный интерес с точки зрения поиска новых лекарственных средств. Фрагмент инданона был обнаружен в различных биологически активных продуктах, например, 1-метокси-6-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-карбальдегид выделенный из морских цианобактерий *Pteris Ensiformisburm* [191], проявляет противоопухолевое действие; птерозин В, выделенный из папоротника *Pteridium*, обладает антибактериальными и спазмолитическими свойствами [192, 193]; соединение, содержащий фрагменты 4,5,6-триметоксиинданона и эстрадиола, рассматривается как эффективное лекарство в терапии рака молочной железы [194].

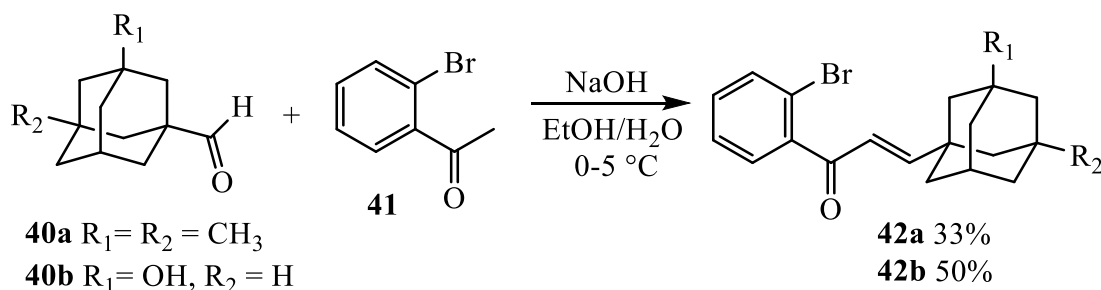
Производные индан-1-онов также рассматриваются в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера. Особого внимания среди ингибиторов ацетилхолинэстеразы заслуживает донепезил [195], характеризующийся длительным и избирательным действием.

Удобным синтетическим подходом к получению хиральных 3-замещенных индан-1-онов является внутримолекулярная восстановительная реакция Хека енонов [196, 21]. Хиральные индан-1-оны, содержащие

липофильный адамантильный заместитель, могут быть полезным строительным блоком в разработке новых лекарственных препаратов, в первую очередь противовирусных. Ранее нами была показана эффективность Ni-содержащей каталитической системы во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека 3-(адамантан-1-ил)-1-(2-бромфенил)проп-2-ен-1-она [197]. Известно, что введение различных заместителей в липофильный адамантановый фрагмент в некоторых случаях существенно изменяет фармакологический профиль соединений. Ярким примером является Мемантин, используемый в терапии болезни Альцгеймера, и Вилдаглиптин, который является препаратом для лечения сахарного диабета второго типа. С другой стороны, адамантильные производные, содержащие дополнительные заместители в каркасе, представляются весьма проблематичными с точки зрения их каталитических превращений вследствие создаваемых такими заместителями значительных стерических препятствий. В рамках настоящей диссертационной работы мы продолжили развивать данное направление и осуществили Ni-катализируемую циклизацию енонов **42a,b**, содержащих 3,5-диметиладамантильный и 3-гидроксиадамантильный заместители.

На начальном этапе нами были синтезированы α,β -непредельные кетоны **42a,b** по альдольно-кетоновой конденсации карбальдегидов **40a,b** и *o*-бромацетофенона **41** в водно-спиртовой среде (схема 34).

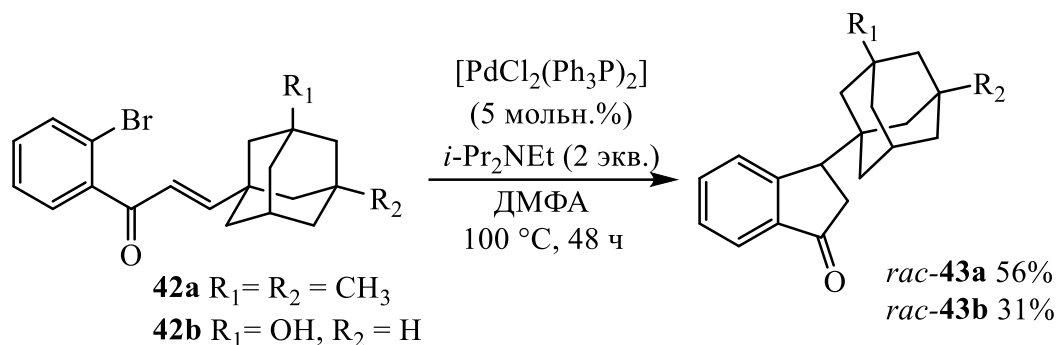
Схема 34.



Рацемические инданоны **43a,b** были получены при катализе дихлоробис(трифенилфосфин)палладием(II), в качестве восстановителя

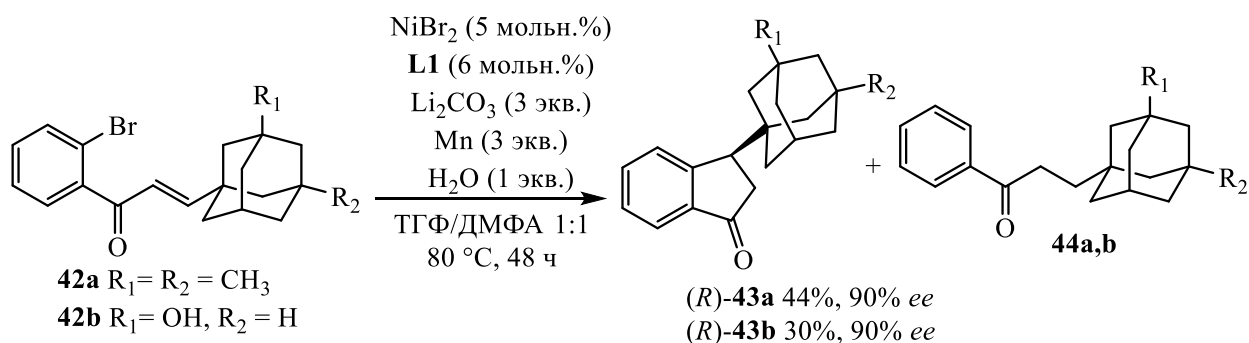
использовался диизопропилэтиламин (*i*-Pr₂NEt). Реакцию осуществляли в атмосфере аргона при 100 °С в течение 48 ч (схема 35).

Схема 35.



Восстановительная реакция Хека соединений **42a,b**, проведенная в условиях катализа комплексом Ni(0), полученным *in situ* из NiBr₂ и лиганда **L1** с использованием марганца в качестве восстановителя, воды в качестве источника водорода и основания Li₂CO₃ приводит к инданонам (*R*)-**43a,b** с выходами 44% и 30% соответственно и энантиоселективностью 90% в обоих случаях (схема 36).

Схема 36.



В обоих случаях наблюдался побочный продукт, однако методом колоночной хроматографии нам удалось выделить в индивидуальном виде только продукт **44a**. Соотношение инданонов **43** и побочных продуктов **44** по ГХ-МС составляет 1.2:1 соответственно.

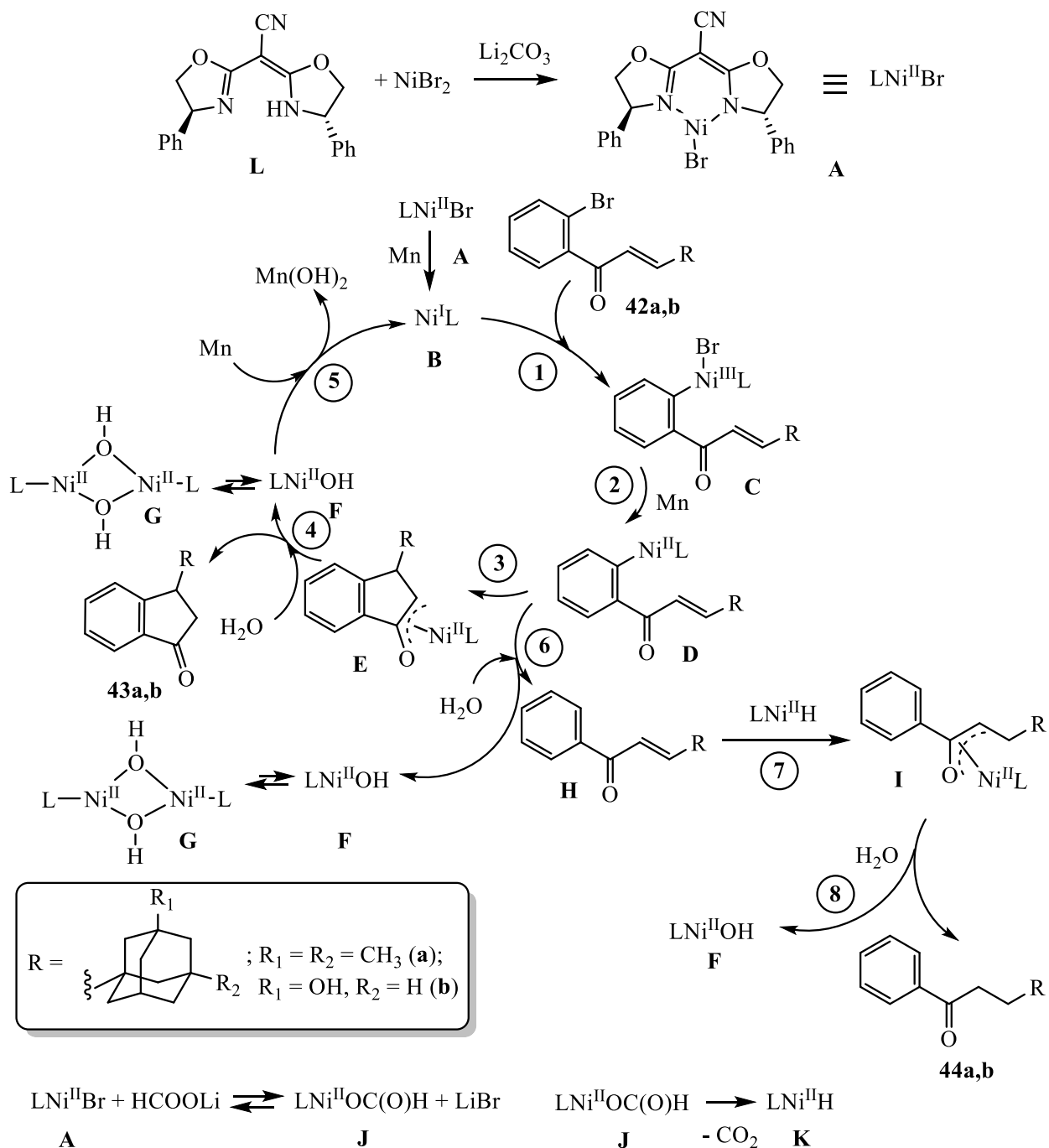
Авторами работы [198] был предложен возможный механизм Ni-катализируемого межмолекулярного восстановительного арилирования енонов, который может быть распространен и на рассматриваемую здесь

внутримолекулярную реакцию. Мы предполагаем, что предшественником истинного катализатора служит комплекс Ni(II) **A**, который образуется *in situ* из лиганда **L** и бромида никеля(II) в присутствии карбоната лития, выступающего в роли основания [199, 200]. Затем происходит восстановление комплекса Ni(II) **A** до комплекса Ni(I) **B** под действием марганца как восстановителя (схема 37). На стадии 1 происходит окислительное присоединение енона **42a,b** к комплексу **B** с образованием интермедиата **C**. Последний подвергается восстановлению марганцем с образованием комплекса Ni(II) **D** (стадия 2). Последующая реакция внедрения (стадия 3) приводит к формированию циклического енолята **E**. В результате протонирования интермедиата **E** водой (стадия 4) образуется индан-1-он **43a,b** и гидроксикомплекс Ni(II) **F**, вероятно, находящийся в равновесии с димерной мостиковой формой **G**. Восстановление Ni(II) марганцем приводит к регенерации катализатора (стадия 5).

Образование соединений **44a,b**, вероятно, может быть объяснено конкурирующей реакцией гидролиза комплексов **C** или **D** (стадия 6). Образовавшийся в результате этого процесса енон **H** затем подвергается сопряженному присоединению гидридного комплекса **K**, что приводит к еноляту **I** (стадия 7). Протонирование последнего приводит к кетонам **44a,b** (стадия 8).

Образование гидридного комплекса **K** (выделенного и описанного в работе [201]) может объясняться частичным гидролизом ДМФА с последующим замещением бромида в **A** и элиминированием CO₂ из формиатного комплекса **J** [202, 203]. Нельзя исключать и окислительное присоединение водорода, образующегося из марганца и воды, к комплексу **B**.

Схема 37.



Для полученных индан-1-онов **43a,b** предполагается (*R*)-конфигурация преобладающего энантиомера, поскольку для них наблюдается совпадение знака удельного оптического вращения с ранее полученным (*R*)-3-(адамантан-1-ил)индан-1-оном. Абсолютная конфигурация последнего была установлена методом PCA [197].

Таким образом, Ni-катализируемая внутримолекулярная восстановительная реакция Хека является эффективным подходом для получения 3-адамантилзамещенных инданонов с высокой энантиоселективностью (90% *ee*). Данные результаты представлены в работе [204].

2.7 Синтез оксиндолов путем циклизации N-(2-индофенил)акриламидов и гидрофосфорильных соединений

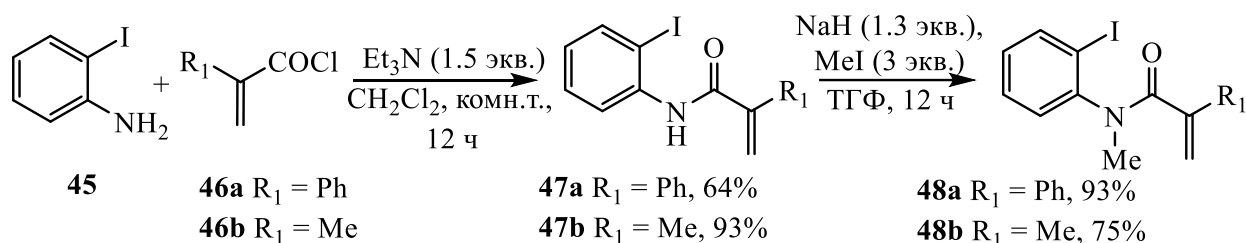
Фрагмент 3,3-дизамещенных оксиндолов входит в состав природных биологически активных соединений и фармацевтических препаратов [205]. Например, (–)-хорсфилин [206] и конволютамин А [207] обладают обезболивающим действием, а флиндокалнер — анксиолитической активностью [208]. Производные оксиндола входят в состав таких препаратов, как ропинирол для лечения болезни Паркинсона [209], зипрасидон для лечения психических заболеваний [210], индолидан [211] для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и противоопухолевое средство сунитиниб [212]. Некоторые гетероциклические соединения с фосфорсодержащими заместителями обладают антивирусной [213], противоопухолевой [214, 215] и противовоспалительной [216] активностью. Таким образом, с точки зрения поиска новых лекарственных средств представляет интерес синтез 3-замещенных оксиндолов с фосфорсодержащими заместителями.

Удобным подходом к формированию таких гетероциклов является каскадная реакция Хека / фосфорилирование. Каскадная реакция Хека / фосфорилирования впервые была проведена в работах [217-219]. В качестве катализаторов этих превращений использовались $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [217] и каталитические системы $\text{PdCl}_2/\text{dppb}$ [218] и $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ [219]. Мы провели небольшое исследование влияния лигандного окружения в

комплексах Pd на их каталитические свойства в реакции Хека/фосфорилирования, а также возможность асимметрической индукции в данной реакции с использованием комплексов Pd с хиральными лигандами.

В качестве предшественников оксиндолов были использованы неопределенные амиды **48a,b**, которые получали из *o*-иоданилина **45** и хлорангидрида 2-фенилакриловой (**46a**) и метакриловой (**46b**) кислот с последующим алкилированием иодистым метилом амидов **47a,b** (схема 38). Хлорангидрид **46a** получали путем взаимодействия фенилакриловой кислоты и оксалилхлорида с использованием каталитического количества ДМФА.

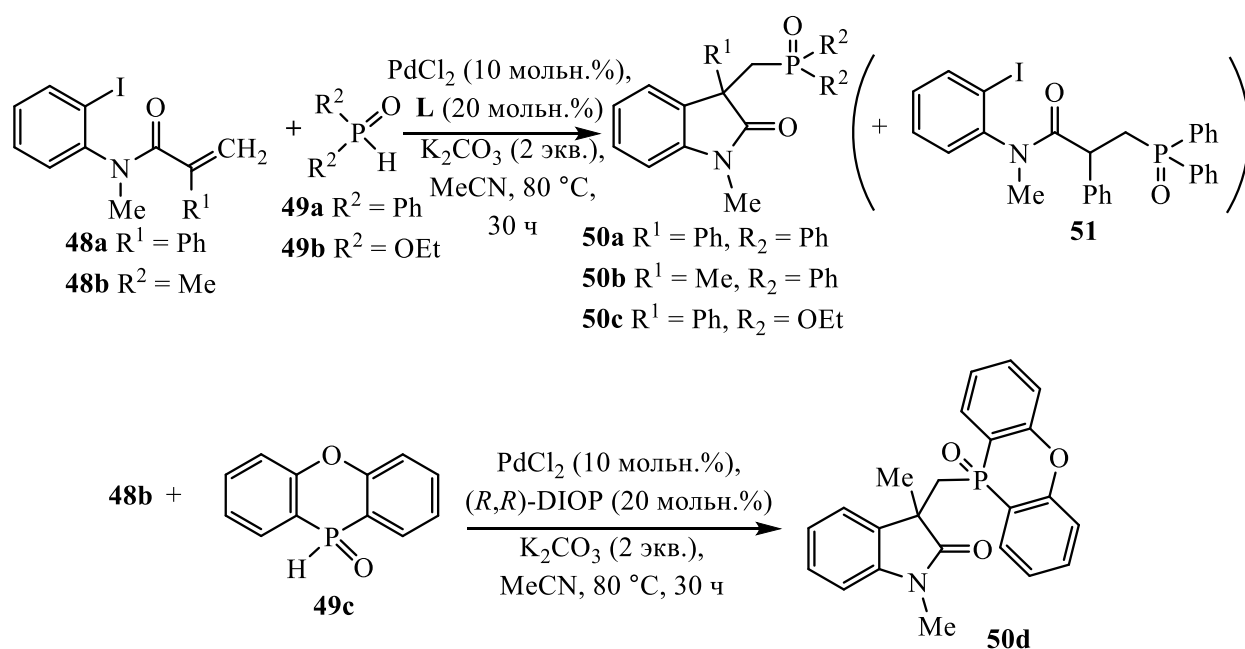
Схема 38.



Реакцию циклизации *o*-иоданилидов α -фенилакриловой и метакриловой кислот **48a,b** проводили в присутствии гидрофосфорильных соединений, таких как дифенилфосфиноксид (**49a**), диэтилфосфит (**49b**) и 10*H*-феноксафосфинин-10-оксид (**49c**) (схема 39). Поскольку комплекс палладия с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином [PdCl₂L3] не проявил каталитической активности в превращении *o*-иоданилида **48a** и дифенилфосфиноксида (**49a**), основной акцент был сделан на катализ комплексами палладия с фосфорсодержащими лигандами (таблица 3). В качестве основания во всех случаях использовали карбонат калия, реакцию проводили в ацетонитриле. Оказалось, что направление реакции и выход продуктов существенно зависят от используемого лиганда. Конкурирующей реакцией является нуклеофильное присоединение дифенилфосфиноксида по кратной связи исходного амида **48**, что давало аддукт **51**. Такое направление оказывается основным при использовании каталитических систем PdCl₂/(*S*)-

BINAP и $\text{PdCl}_2/(\text{S}_\text{P})$ -(*R*)-Josiphos (таблица 3, опыты 1 и 2). Соединение **51** было получено в виде смеси двух диастереомеров, что подтверждается присутствием в его спектре ЯМР ^{13}P двух сигналов при δ_P 29.4 и 30.4 м.д. Существование соединения **51** и в виде двух диастереомеров объясняется наличием в его молекуле, наряду с центральной хиральностью на атоме углерода, аксиальной хиральности, связанной с затрудненным вращением вокруг связи C—N. Наличие такого рода диастереомерии (ротамерии) отмечалось ранее [220, 221] у ряда *орто*-замещенных анилидов близкого строения.

Схема 39.

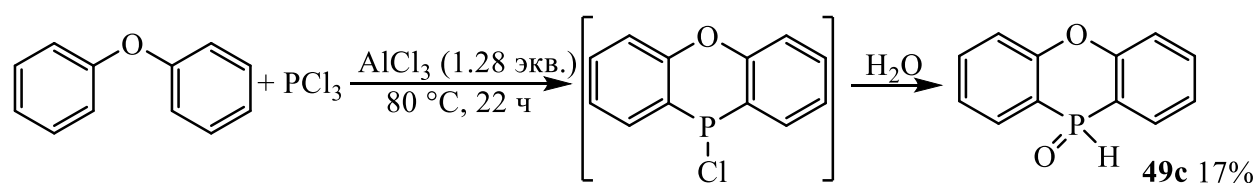


Катализ системами $\text{PdCl}_2/(\text{S})$ -Monophos и $\text{PdCl}_2/(\text{R},\text{R})$ -DIOP приводит к образованию целевого оксиндола **50a**. Следует отметить, что при использовании в качестве лиганда (R,R) -DIOP был получен скалемический продукт с энантиомерным избытком 13% (таблица 4, строка 3), в то время как катализ системой $\text{PdCl}_2/(\text{S})$ -Monophos приводит к рацемическому продукту (таблица 4, строка 4). Использование в качестве предкатализатора $\text{Pd}(\text{dba})_2$ приводит к существенному снижению выхода оксиндола **50a** (таблица 4, строка 5).

Каталитическая система $\text{PdCl}_2/(\text{R,R})\text{-DIOP}$ была использована для синтеза других оксиндолов с фосфорсодержащими заместителями. Реакция дифенилфосфиноксида **49a** с метакриламидом **48b** в аналогичных условиях приводит к соответствующему оксиндолу **50b** с небольшим энантиомерным избытком (15%; таблица 4, строка 6). Реакция диэтилфосфита (**49b**) с акриламидом **48a** дает соответствующий фосфонат **50c** с низким выходом и 5% *ee* (таблица 4, строка 7). Аналогично метакриламид **48b** реагирует с 10*H*-феноксафосфинин-10-оксидом (**49c**) с образованием оксиндола **50d** (таблица 4, строка 8).

Для последнего опыта предварительно получали 10*H*-феноксафосфинин-10-оксид (**49c**) из дифенилового эфира и трихлорида фосфора в присутствии хлорида алюминия (схема 40).

Схема 40.



Сопоставление результатов проведенных нами исследований с опубликованными ранее данными [218] указывает на перспективность использования в качестве катализаторов комплексов Pd с бис-фосфиновыми лигандами с умеренными σ -донорными свойствами и с достаточно широким углом прикуса (около 100°). Приемлемые выходы продуктов Хека/фосфорилирования в случае использования нехиральных лигандов были достигнуты в присутствии 1,4-бис(дифенилфосфино)бутана (*dppe*), в то время как применение лигандов *dppe* и *dppe* с близкими электронными параметрами, но с меньшей длиной углеводородного линкера, и, соответственно, меньшим углом прикуса, не приводило к образованию продукта каскадной реакции. В нашем случае среди хиральных лигандов наибольшую эффективность показал лиганд (*R,R*)-DIOP, по электронным и стерическим параметрам наиболее близкий к лиганду *dppe* [125]. Попытка

использования каталитических систем на основе (S)-BINAP, близкого по донорным свойствам к DIOP, но обладающего меньшим углом прикуса, а также лиганда (*S_p*)-(*R*)-Josiphos с относительно сильнодонорной дициклогексилфосфиновой группой не привела к образованию оксиндола. Причиной этого является, по-видимому, более высокая скорость катализируемого карбонатом калия нуклеофильного присоединения дифенилфосфиноксида по связи C=C.

Таблица 4.

Реакция гидрофосфорильных соединений 49а-с с акриламидами 48а,b в присутствии различных каталитических систем

№	Реактанты	Предкатализатор	Лиганд	Продукт	Выход ^а , %	ee ^б , %
1	48a + 49a	PdCl ₂	(S)-BINAP	51	62	-
2	48a + 49a	PdCl ₂	(<i>S_p</i>)-(<i>R</i>)-Josiphos	51	28	-
3	48a + 49a	PdCl ₂	(<i>R,R</i>)-DIOP	50a	58	13
4	48a + 49a	PdCl ₂	(S)-Monophos	50a	58	0
5	48a + 49a	Pd(dba) ₂	(<i>R,R</i>)-DIOP	50a	13	15
6	48b + 49a	PdCl ₂	(<i>R,R</i>)-DIOP	50b	36	15
7	48a + 49b	PdCl ₂	(<i>R,R</i>)-DIOP	50c	15	5
8	48b + 49c	PdCl ₂	(<i>R,R</i>)-DIOP	50d	36	- ^в

^а Указан выход соединений **50** и **51** после колоночной хроматографии; ^б Определен методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой; ^в Не определен.

Таким образом, система PdCl₂/(*R,R*)-DIOP оказалась наиболее эффективной в катализе каскадной реакции образования оксиндолов из *о*-иоданилидов замещенных акриловых кислот и гидрофосфорильных соединений. Впервые показана возможность асимметрической индукции в этой реакции. Хотя энантиомерные избытки синтезированных оксиндолов невелики, дальнейший подбор каталитических систем на основе комплексов палладия с хиральными бисфосфинами позволит, как ожидается, получить широкий круг оксиндолов, представляющих интерес для поиска новых лекарственных средств. Данные результаты представлены в работе [222].

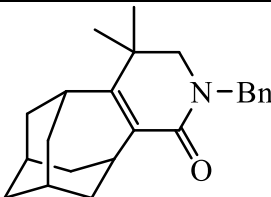
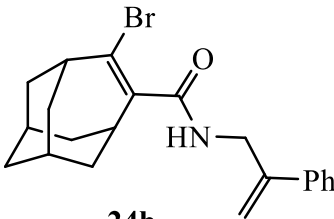
2.8 Биологическая активность полученных соединений

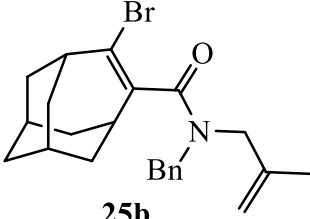
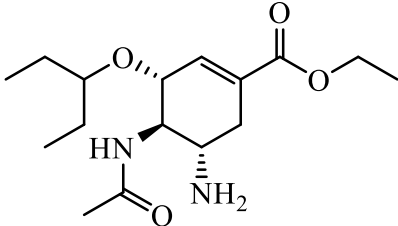
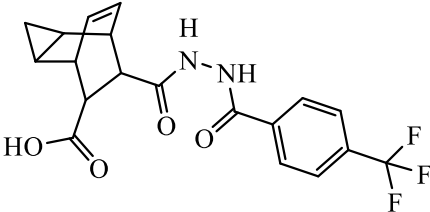
Биологическое тестирование полученных соединений, содержащих общий каркасный фрагмент, проводилось по трём ключевым направлениям: противовирусная активность в отношении двух клинически значимых модельных вирусов — вируса гриппа А и вируса осповакцины, а также исследование потребления глюкозы и выделения лактата на клеточной линии HepG2.

В научном центре вирусологии и биотехнологии Вектор проведено тестирование соединений **24b**, **25b** и **26b** в культуре клеток MDCK в отношении штамма вируса гриппа A/California/04/2009 (H1N1) (субтип A/H1N1pdm09), а также в отношении вируса осповакцины (BOV, штамм Копенгаген) в культуре клеток Vero. Данные по цитотоксической и противовирусной активности данных соединений показаны в таблице 5.

Таблица 5.

Результаты скрининга в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и осповакцины (BOV)

Структура	CC ₅₀ , мкг/мл для MDCK	CC ₅₀ , мкг/мл для Vero	IC ₅₀ , мкг/мл H1N1	IC ₅₀ , мкг/мл BOV	SI (CC ₅₀ / IC ₅₀) H1N1	SI (CC ₅₀ / IC ₅₀) BOV
 26b	33.5	2.025	0.16	1.168	209.4	1.7
 24b	5.84	20.197	na	7.984	-	2.5

Структура	CC ₅₀ , мкг/мл для MDCK	CC ₅₀ , мкг/мл для Vero	IC ₅₀ , мкг/мл H1N1	IC ₅₀ , мкг/мл BOB	SI (CC ₅₀ / IC ₅₀) H1N1	SI (CC ₅₀ / IC ₅₀) BOB
 25b	13.44	>100	na	na	-	-
 Озельтамивир*	838.2 ±124.7		0.12 ±0.03		6985	
 NIOCH-14*		455.2 ±82.4		0.003 ±0.002		151733

* Препараты сравнения.

Примечание: величина индекса селективности (SI) менее 8 считается неприемлемой для соединений, которые могут быть перспективными в качестве противовирусных препаратов

Анализ биологической активности трёх исследуемых соединений показал, что соединение **26b** обладает выраженной противовирусной активностью в отношении штамма H1N1 (IC₅₀ = 0.16 мкг/мл) при умеренной цитотоксичности для клеток MDCK (CC₅₀ = 33.5 мкг/мл), что обеспечивает высокий индекс селективности (SI = 209.4). Однако в отношении вируса BOB эффективность соединения **26b** существенно ниже (IC₅₀ = 1.168 мкг/мл), а селективность минимальна (SI = 1.7) из-за более высокой токсичности для линии Vero (CC₅₀ = 2.025 мкг/мл).

Соединение **24b** проявило умеренную активность против BOB ($IC_{50} = 7.984$ мкг/мл) с $SI = 2.5$, тогда как в отношении H1N1 эффект не зафиксирован. Цитотоксичность варьирует в зависимости от линии клеток: CC_{50} для MDCK составляет 5.84 мкг/мл, для Vero – 20.197 мкг/мл.

Соединение **25b** продемонстрировало крайне низкую цитотоксичность в отношении клеток Vero ($CC_{50} > 100$ мкг/мл) и умеренную для MDCK (13.44 мкг/мл), однако противовирусная активность в отношении обоих тестируемых вирусов отсутствовала.

В Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова проводилась оценка биологической активности соединений **11g**, **26e** и **28b** на линии гепатоцитарной карциномы человека HepG2 (таблица 6). Эта модель сохраняет многие черты нормальных гепатоцитов (секреция альбумина, активность цитохрома P450) и широко используется для *in vitro* исследований метаболизма и токсичности [223].

В качестве маркеров метаболического статуса оценивали потребление глюкозы и накопление лактата. Клетки HepG2, как и многие опухолевые линии, характеризуются высоким уровнем анаэробного гликолиза. Ряд тестируемых соединений вызывал статистически значимое увеличение потребления глюкозы и продукции лактата, что свидетельствует об активации гликолиза и усилении энергетического обмена. Достоверность различий между контрольной и опытными группами подтверждена с использованием Mann-Whitney U Test.

Соединение **28b** в концентрациях 10 и 25 мкМ вызывало значимое увеличение потребления глюкозы (на 33% и 94% от контроля, $p < 0.01$) и продукции лактата (на 57% и 102%, $p < 0.05$ – 0.01) при незначительном снижении жизнеспособности клеток (до 94–97%). Усиление продукции лактата свидетельствует об активации анаэробного гликолиза — характерного метаболического переключения в опухолевых клетках [224, 225].

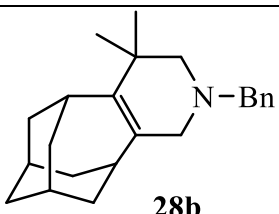
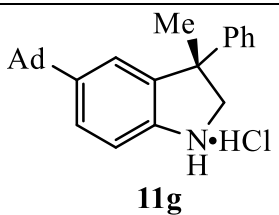
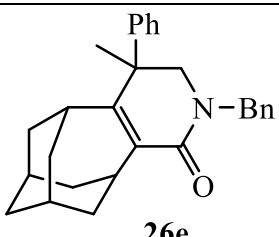
Соединение **11g** также повышало потребление глюкозы и лактата, но в

отличие от соединения **28b** не снижало, а умеренно увеличивало жизнеспособность клеток (до 111–123% от контроля, $p < 0.01$ при 2.5–10 мкМ).

Соединение **26e** продемонстрировало максимальный стимулирующий эффект. При концентрации 2.5 мкМ жизнеспособность клеток достигала 161.7% от контроля ($p < 0.01$). Потребление глюкозы и выделение лактата при этом достоверно не отличались от контрольных значений. Отсутствие активации гликолиза на фоне выраженного роста жизнеспособности позволяет предположить, что механизм действия соединения **26e** связан не с метаболической перестройкой, а с прямым воздействием на сигнальные пути регуляции клеточного цикла.

Таблица 6.

Результаты потребления глюкозы и продукции лактата в клетках HepG2

Соединение	Конц., μM	Потребление глюкозы, mM	Выделение лактата, mM	Жизнеспособность, %
контроль	0	2.26 ± 0.14	3.73 ± 0.51	100.0 ± 3.9
 28b	2.5	2.39 ± 0.11	4.07 ± 0.32	102.9 ± 4.2
	5	2.44 ± 0.13	4.01 ± 0.54	101.5 ± 8.6
	10	3.01 ± 0.06	5.84 ± 0.91	97.0 ± 3.0
	25	4.39 ± 0.11	7.53 ± 0.91	94.2 ± 5.3
 11g	2.5	2.41 ± 0.19	3.82 ± 0.19	111.2 ± 4.8
	5	2.46 ± 0.11	4.31 ± 0.11	115.0 ± 6.6
	10	3.17 ± 0.17	4.77 ± 0.16	117.4 ± 4.1
	25	3.98 ± 0.10	5.91 ± 0.59	123.3 ± 3.9
контроль	0	1.43 ± 0.13	2.94 ± 0.91	100.0 ± 8.0
 26e	2.5	1.36 ± 0.16	2.43 ± 0.49	161.7 ± 8.3
	5	1.41 ± 0.12	3.89 ± 0.94	122.1 ± 1.9
	10	1.56 ± 0.13	3.41 ± 0.45	121.1 ± 7.1
	25	1.74 ± 0.28	3.07 ± 0.71	115.5 ± 6.7

Выявленная пролиферативная активность соединений **11g** и **26e** на клеточной линии HepG2, сохраняющей ключевые черты нормальных гепатоцитов, открывает перспективы для дальнейших исследований в области регенеративной медицины. Учитывая способность этих соединений стимулировать рост клеток без выраженной цитотоксичности, они могут рассматриваться как молекулы-лидеры для создания агентов, ускоряющих процессы ранозаживления и тканевой репарации. Однако для окончательного подтверждения данного эффекта требуются дополнительные эксперименты на специализированных клеточных моделях.

Таким образом, полученные результаты подтверждают перспективность выбранной стратегии для поиска новых биологически активных веществ и подчеркивают актуальность проведенного исследования.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Общие сведения

ИК спектры получены на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S с использованием приставки НВПО Specac® Quest ATR. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR ECX-400 (400, 100, 162, 161 МГц соответственно). Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д., КССВ определены в Гц. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan Trace DSQ с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Хромато-масс спектрометрические исследования проведены с использованием колонки ZB-5MS 30 м $\times$ 0.32 мм, температура колонки: 80-320 °C (20 °C/мин), газ-носитель—гелий. Масс-спектры высокого разрешения получены на масс- спектрометрах Bruker Ultraflex III MALDI-TOF/TOF и Agilent 6230 TOF LS/MS. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA- 3000. Для газожидкостной хроматографии использовался газовый хроматограф Thermo Scientific Focus GC, исследования проведены с использованием колонки ZB-5MS 30 м $\times$ 0.32 мм, температура колонки: 80-320 °C (20 °C/мин), газ-носитель – гелий. Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100. Угол вращения измеряли на приборе Rudolph Research Analytical (Autopol V Plus Automatic Polarimeter) на длине волны 589 нм в кювете длиной 10 см при температуре 25 °C. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol UV- 254 и Sorbfil, проявление парами йода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» М-60 и Marchery-Nagel Silica 60 (0.063-0.2 мм). Энантиомерный состав полученных соединений определен методом ВЭЖХ на приборе: Shimadzu Prominence LC-20AD (снабженном УФ-детектором) с использованием колонок ChiralpakAD-3 и Chiralpak AD-3R с неподвижной хиральной стационарной фазой. Условия

анализа приведены для изученных соединений в экспериментальной части. Рентгеноструктурный анализ выполнен с использованием дифрактометра Bruker D8 QUEST. *N*-Ацетил-2-иоданилин (**1b**) [226], *N*-(2-бром-4-(трифторметил)ацетамид (**1d**) [227], *N*-(2-бром-4-фторфенил)ацетамид (**1e**) [227], *N*-(2-бром-4-хлорфенил)ацетамид (**1f**) [227], *N*-(2-бромнафтален-1-ил)ацетамид (**1g**) [228], (*R*)-5-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)-2-метилциклогекс-2-ен-1-он (**15**) [229], гомоадамантан-4-он (**20b**) [230], 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбальдегид (**21a**) [231], 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоновая кислота (**22a**) [232], (3,5-диметиладамантан-1-ил)метанол [233], (3-гидроксиадамант-1-ил)метанол [234] получали аналогично ранее разработанным методикам.

3.2 Синтез непредельных субстратов

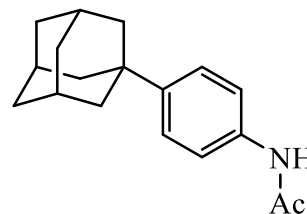
3.2.1 Синтез *N*-аллилацетамидов

Общая методика синтеза 4-адамантилацетанилидов **5h,i**.

Ацетанилид **4** и соответствующий спирт растворяли в трифторуксусной кислоте и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную массу выливали в лед и нейтрализовывали NaHCO₃. Экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл), органические вытяжки сушили над Na₂SO₄ и упаривали растворитель в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией или колоночной хроматографией.

N-Ацетил-4-(адамантан-1-ил)анилин (**5h**).

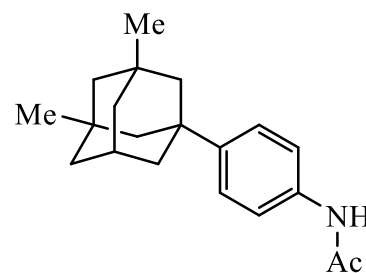
Получен из 2.66 г (0.0197 моль) ацетанилида **4**. Продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила. Бесцветные кристаллы. Выход 2.64 г (62%). Т. пл. 153-155 °С. ИК-



спектр, ν , см⁻¹: 3304 (сл., NH), 3066 (сл.), 2900 (сл.), 2846 (ср.), 1670 (с., C=O), 1602 (с.), 1539 (с.), 1514 (с.), 1448 (сл.), 1402 (ср.), 1373 (ср.), 1313 (ср.), 1269 (ср.), 1014 (сл.), 839 (ср.), 810 (сл.), 740 (ср.), 729 (ср.). Масс-спектр

(ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 $[M]^+$ (75). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.71-1.79 (м, 6H, $3\text{CH}_2\text{Ad}$), 1.86-1.89 (м, 6H, $3\text{CH}_2\text{Ad}$), 2.08 (уш. с, 3H, 3CH_{Ad}), 2.13 (с, 3H, CH_3), 7.27 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.42 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.78 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.3 (CH_3), 28.8 (3CH_{Ad}), 35.7 (C_{Ad}), 36.6 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 43.1 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 119.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.5 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$, %: C 80.26; H 8.61; N 5.20. Найдено, %: C 80.29; H 8.63; N 5.31.

N-Ацетил-4-(3,5-диметиладамантан-1-ил)-анилин (5i). Получен из 2.25 г (0.0166 моль.) ацетанилида **4**. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 10:1). Светло-коричневые кристаллы. Выход 4.29 г



(86%). Т. пл. 64-68 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3292 (сл., NH), 3259 (сл., NH), 3055 (сл.), 2941 (сл.), 2900 (ср.), 2860 (сл.), 2839 (сл.), 1666 (с., $\text{C}=\text{O}$), 1598 (с.), 1541 (с.), 1514 (с.), 1442 (ср.), 1404 (ср.), 1369 (ср.), 1319 (с.), 1298 (сл.), 1267 (ср.), 1188 (сл.), 1018 (сл.), 962 (сл.), 835 (ср.), 754 (с.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 297 $[M]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.89 (с, 6H, 2CH_3), 1.16-1.25 (м, 2H, CH_2Ad), 1.37-1.55 (м, 8H, $4\text{CH}_2\text{Ad}$), 1.71-1.72 (м, 2H, CH_2Ad), 2.14-2.20 (м, 4H, CH_3 , 3CH_{Ad}), 7.28 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.43 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.67 (уш. с., 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.2 (CH_3), 29.8 (CH_{Ad}), 30.6 (2CH_3), 31.4 (2C_{Ad}), 37.6 (C_{Ad}), 41.6 (CH_2Ad), 42.8 ($2\text{CH}_2\text{Ad}$), 49.4 ($2\text{CH}_2\text{Ad}$), 50.7 (CH_2Ad), 119.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.6 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}$, %: C 80.76; H 9.15; N 4.71. Найдено, %: C 80.81; H 9.19; N 4.83.

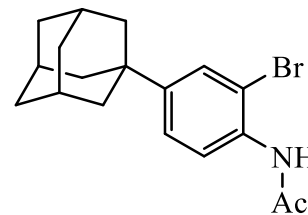
Общая методика получения орто-бромацетанилидов

К раствору соответствующего ацетанилида в смеси $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ добавляли NaBr (1.2 экв.) и Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) (1 экв.). Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Добавляли CH_2Cl_2 ,

отделяли органический слой, сушили над Na_2SO_4 и упаривали растворитель в вакууме. Продукт очищали перекристаллизацией из ацетонитрила.

***N*-Ацетил-2-бром-4-(адамантан-1-ил)анилин**

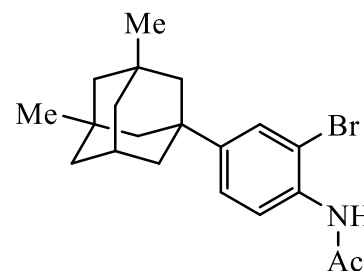
(1h). Получен из 1.50 г (5.57 ммоль) *N*-ацетил-4-(адамантан-1-ил)анилина (**5h**). Бесцветные кристаллы.



Выход 1.33 г (69%). Т. пл. 165-168 °С. **ИК-спектр, ν , см^{-1}**

^{1} : 3219 (сл., NH), 3066 (сл.), 3030 (сл.), 2900 (с.), 2846 (ср.), 1660 (с., C=O), 1575 (ср.), 1517 (с.), 1492 (ср.), 1448 (сл.), 1384 (ср.), 1373 (ср.), 1301 (с.), 1049 (сл.), 1037 (сл.), 975 (ср.), 867 (сл.), 808 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 349/347 $[\text{M}]^+$ (7), 268 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.71-1.79 (м, 6H, $3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.85 (м, 6H, $3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 2.08 (уш. с, 3H, 3CH_{Ad}), 2.21 (с, 3H, CH_3), 7.29 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.47-7.53 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, NH), 8.18 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 24.7 (CH_3), 28.7 (3CH_{Ad}), 35.9 (C_{Ad}), 36.5 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 42.9 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 113.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 121.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 148.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.1 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrNO}$, %: C 62.08; H 6.37; N 4.02. Найдено, %: C 62.13; H 6.40; N 4.11.

***N*-Ацетил-2-бром-4-(3,5-диметиладамантан-1-ил)анилин (1i).** Получен из 1.15 г (3.87 ммоль) *N*-ацетил-4-(3,5-диметиладамантан-1-ил)анилина (**5i**).



Бесцветные кристаллы. Выход 0.70 г (48%). Т. пл. 114-116 °С. **ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} :** 3278 (ср., NH), 3236

(сл., NH), 3070 (сл.), 3035 (сл.), 2939 (с.), 2897 (с.), 2839 (с.), 1662 (с., C=O), 1600 (сл.), 1577 (ср.), 1512 (с.), 1450 (ср.), 1388 (ср.), 1373 (ср.), 1296 (с.), 1045 (ср.), 875 (сл.), 864 (сл.), 840 (сл.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 377/375 $[\text{M}]^+$ (7), 296 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 0.87 (с, 6H, 2CH_3), 1.14-1.24 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.39-1.52 (м, 8H, $4\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.67-1.68 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 2.15-2.24 (м, 4H, CH_3 , 3CH_{Ad}), 7.29 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.47-7.53 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, NH), 8.19 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц,

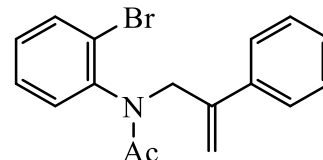
CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 24.7 (CH₃), 29.8 (CH_{Ad}), 30.6 (2CH₃), 31.4 (2C_{Ad}), 37.8 (C_{Ad}), 41.6 (CH₂Ad), 42.8 (2CH₂Ad), 49.3 (2CH₂Ad), 50.7 (CH₂Ad), 113.4 (C_{аром}), 121.7 (CH_{аром}), 125.0(CH_{аром}), 128.8 (C_{аром}), 133.0 (C_{аром}), 148.3 (C_{аром}), 168.0 (C=O). Вычислено для C₂₀H₂₆BrNO, %: С 63.83; Н 6.96; N 3.72. Найдено, %: С 63.87; Н 6.99; N 3.82.

Общая методика получения *N*-фенилаллилацетамидов **7a-i**

К раствору соответствующего *N*-ацетил-2-броманилина **1a-i** в ТГФ при 0 °С порциями добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 1.2 экв.) и перемешивали реакционную массу 30 мин при комнатной температуре. Затем вновь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям раствор соответствующего аллилбромида (1.2 экв.) в ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре 8 ч, а затем выливали в 30 мл воды. Экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄ и упаривали растворитель в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией или перекристаллизацией.

N-(2-Бромфенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамид

(7a). Получен из 2.00 г (9.34 ммоль) *N*-ацетил-2-броманилина (**1a**). Продукт очищали фильтрацией



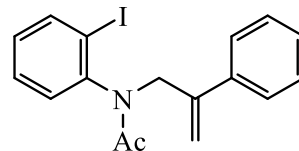
через слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир→петролейный эфир/EtOAc 1:1). Бесцветные кристаллы. Выход: 2.40 г (78%). Т. пл. 59-61 °С.

ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3086 (сл.), 3059 (сл.), 3032 (сл.), 2962 (сл.), 2916 (сл.), 2866 (сл.), 1666 (с., C=O), 1537 (ср.), 1496 (ср.), 1469 (с.), 1446 (ср.), 1384 (с.), 1276 (ср.), 1249 (ср.), 1211 (ср.), 1091 (ср.), 1014 (с.), 979 (ср.), 906 (с.), 779 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %):** 331/329 [M]⁺ (60), 281 (40), 207 (100), 198 (40), 115 (50), 102 (15). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:** 1.72 (с, 3H, CH₃), 3.92 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 14.8 Гц, CH₂-N), 5.00 (с, 1H, =CH₂), 5.35 (с, 1H, =CH₂), 5.74 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 14.8 Гц, CH₂-N), 6.67-6.69 (м, 1H, CH_{аром}), 7.14-7.18 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.25-7.34 (м, 3H, 3CH_{аром}), 7.43-7.45 (м, 2H,

2CH_{аром}), 7.61-7.65 (м, 1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 22.7 (CH₃), 49.9 (CH₂-N), 116.8 (C=CH₂), 123.6(C_{аром}), 126.4 (2CH_{Аг}), 128.0 (CH_{аром}), 128.2 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 129.8 (CH_{аром}), 131.6(C_{аром}), 133.7 (C_{аром}), 138.5 (C=CH₂), 140.5 (C_{аром}), 143.4 (C_{аром}), 170.3 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₆BrNO, %: C 61.83; H 4.88; N 4.24. Найдено, %: C 61.88, H 4.92, N 4.34.

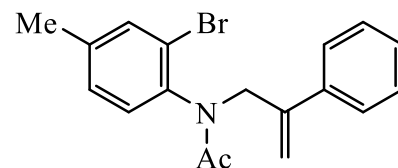
N-(2-Иодфенил)-N-(2-фенилаллил)ацетамид

(7b). Получен из 0.62 г (2.37 ммоль) N-ацетил-2-иоданилина (**1b**). Продукт очищали фильтрацией через



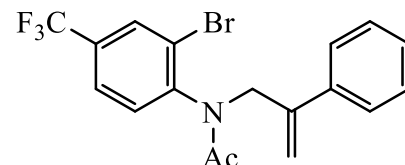
слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир→петролейный эфир/EtOAc 10:1). Желтое масло. Выход: 0.71 г (79%). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3082 (сл.), 3055 (ср.), 3024 (сл.), 2978 (сл.), 2924 (сл.), 1670 (с., C=O), 1577 (ср.), 1496 (ср.), 1469 (с.), 1438 (ср.), 1381 (ср.), 1342 (сл.), 1303 (сл.), 1276 (ср.), 1253 (ср), 1211 (с.), 1157 (сл.), 1114 (сл.), 1083 (ср.), 1026 (ср.), 1010 (с.), 979 (ср.), 937 (сл.), 906 (с.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 377 [M]⁺ (30), 335 (100), 250 (45), 232 (40), 206 (25), 117 (35), 115 (40), 91 (45), 77 (40). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.74 (с, 3H, CH₃), 3.89 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.9 Гц, CH₂-N), 5.03 (с, 1H, =CH₂), 5.39 (с, 1H, =CH₂), 5.78 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.9 Гц, CH₂-N), 6.68 (дд, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Гц, ⁴J_{HH} = 1.6 Гц, CH_{аром}), 7.00-7.04 (м, 1H, CH_{аром}), 7.21 (тд, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, ⁴J_{HH} = 1.5 Гц, CH_{аром}), 7.27-7.37 (м, 3H, 3CH_{аром}), 7.44-7.48 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.91 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, ⁴J_{HH} = 1.4 Гц, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 22.9 (CH₃), 50.0 (CH₂-N), 99.6 (CH_{аром}), 116.8 (C=CH₂), 126.3 (2CH_{аром}), 127.9 (CH_{аром}), 128.4 (CH_{аром}), 128.9 (2CH_{аром}), 129.7 (CH_{аром}), 130.9 (C_{аром}), 138.4 (C=CH₂), 140.0 (CH_{аром}), 143.2 (C_{аром}), 143.6 (C_{аром}), 170.0 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₆INO, %: C, 54.13; H, 4.28; N, 3.71. Найдено, %: C, 54.17; H, 4.31; N, 3.81.

N-(2-Бром-4-метилфенил)-N-(2-фенилаллил)ацетамид (7c). Получен из 2.00 г (8.77 ммоль) N-ацетил-2-бром-4-метиланилина (**1c**). Продукт очищали фильтрацией через слой



силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир→петролейный эфир/EtOAc 1:1). Желтое масло. Выход: 2.89 г (96%). **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3084 (сл.), 3057 (сл.), 3030 (сл.), 2922 (сл.), 1670 (с., C=O), 1573 (сл.), 1558 (сл.), 1492 (с.), 1444 (сл.), 1382 (ср.), 1340 (сл.), 1305 (сл.), 1280 (ср.), 1257 (сл.), 1217 (сл.), 1080 (сл.), 1014 (сл.), 908 (сл.), 846 (сл.), 781 (ср.), 700 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 345/343 $[M]^+$ (15), 301 (70), 303 (70), 264 (50), 200 (65), 198 (50), 117 (50), 115 (80), 103 (60), 91 (100). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.73 (с, 3H, CH_3), 2.31 (с, 3H, CH_3), 3.90 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.01 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.36 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.74 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.55 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.93-6.96 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.26-7.36 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.44-7.47 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 20.7 (CH_3), 22.5 (CH_3), 49.8 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 116.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 123.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.4 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 140.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.5 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}$, %: C, 62.80; H, 5.27; N, 4.07. Найдено, %: C, 62.85; H, 5.31; N, 4.13.

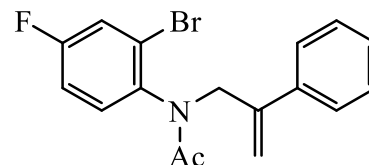
N-(2-Бром-4-(трифторметил)фенил)-N-фенилаллил)ацетамид (7d). Получен из 1.02 г (3.62 ммоль) N-ацетил-2-бром-4-(трифторметил)-



анилина (**1d**). Продукт очищали фильтрацией через слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир→петролейный эфир/EtOAc 2:1). Бесцветное масло. Выход: 1.05 г (73%). **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3084 (сл.), 3057 (сл.), 2927 (сл.), 1672 (с., C=O), 1606 (ср.), 1494 (ср.), 1377 (ср.), 1361 (ср.), 1319 (с.), 1278 (ср.), 1253 (ср.), 1170 (с.), 1128 (с.), 1076 (с.), 1014 (ср.), 910 (сл.), 889 (ср.), 815 (ср.), 779 (ср.), 707 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 399/397 $[M]^+$ (14), 356 (95), 354 (100), 254 (25), 252 (30), 198 (10), 117 (15), 115 (25), 103 (20), 91 (15). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.74 (с, 3H, CH_3), 3.96 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.38 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.02 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.77 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.76 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.28-7.37 (м,

3H, 3CH_{аром}), 7.41-7.44 (м, 3H, 3CH_{аром}), 7.91 (д, 1H, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.:** 22.6 (CH₃), 49.6 (CH₂-N), 53.4 (C), 117.3 (C=CH₂), 122.6 (к, $^1J_{CF} = 273.2$ Гц, CF₃), 124.2 (C_{аром}), 125.0 (т, $^3J_{CF} = 3.8$ Гц, CH_{аром}), 126.3 (2CH_{аром}), 128.1 (CH_{аром}), 128.6 (2CH_{аром}), 130.8 (т, $^3J_{CF} = 3.8$ Гц, CH_{аром}), 131.5 (к, $^2J_{CF} = 33.5$ Гц, C_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 138.0 (C=CH₂), 142.9 (C_{аром}), 143.6 (C_{аром}), 169.5 (C=O). **Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃) δ , м.д.:** -62.8. Вычислено для C₁₈H₁₅BrF₃NO, %: C, 54.29; H, 3.80; N, 3.52. Найдено, %: C, 54.36; H, 3.87; N, 3.64.

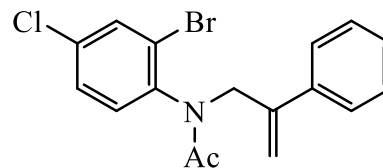
***N*-(2-Бром-4-фторфенил)-*N*-(2-фенил-аллил)ацетамид (7e).** Получен из 0.84 г (3.62 ммоль) *N*-ацетил-2-бром-4-фторанилина (1e).



Продукт очищали фильтрацией через слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир→петролейный эфир/EtOAc 10:1). Желтое масло. Выход: 0.96 г (76%). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 3084 (сл.), 3057 (сл.), 2926 (сл.), 1668 (с., C=O), 1629 (сл.), 1593 (сл.), 1487 (с.), 1444 (сл.), 1381 (ср.), 1276 (ср.), 1257 (ср.), 1192 (ср.), 1085 (сл.), 1047 (сл.), 1029 (сл.), 906 (сл.), 866 (ср.), 781 (ср.), 700 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 348/346 [M]⁺ (17), 306 (98), 304 (100), 268 (15), 216 (15), 214 (15), 204 (25), 202 (35), 117 (10), 115 (15), 91 (10). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.72 (с., 3H, CH₃), 3.89 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.9$ Гц, CH₂-N), 5.01 (с, 1H, =CH₂), 5.38 (с, 1H, =CH₂), 5.75 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.9$ Гц, $^4J_{HH} = 0.9$ Гц, CH₂-N), 6.61 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц, $^4J_{HF} = 5.5$ Гц, CH_{аром}), 6.87 (ддд, 1H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц, $^3J_{HF} = 7.1$ Гц, $^4J_{HH} = 2.4$ Гц, CH_{аром}), 7.26-7.39 (м, 4H, 4CH_{аром}), 7.42-7.45 (м, 2H, 2CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.:** 22.5 (CH₃), 49.8 (CH₂-N), 115.1 (д, $^2J_{CF} = 22.0$ Гц, CH_{Ar}), 117.0 (C=CH₂), 120.7 (д, $^2J_{CF} = 24.9$ Гц, CH_{аром}), 124.0 (д, $^3J_{CF} = 10.5$ Гц, C_{аром}), 126.2 (2CH_{аром}), 128.0 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 132.3 (д, $^3J_{CF} = 9.5$ Гц, CH_{аром}), 136.6 (д, $^4J_{CF} = 2.8$ Гц, C_{аром}), 138.1 (C=CH₂), 143.1 (C_{аром}), 161.5 (д, $^1J_{CF} = 253.0$ Гц, C_{аром}), 170.2 (C=O). **Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃) δ , м.д.:** -110.0. Вычислено для C₁₇H₁₅BrFNO, %: C, 58.64; H, 4.34; N, 4.02. Найдено, %: C, 58.98; H, 4.39; N,

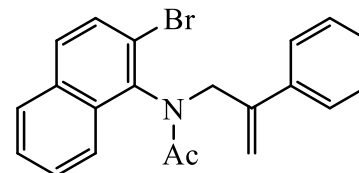
4.12.

***N*-(2-Бром-4-хлорфенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамид (7f).** Получен из 1.00 г (4.02 ммоль) *N*-ацетил-2-бром-4-хлоранилина (**1f**).



Продукт очищали через слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир→петролейный эфир/EtOAc 10:1). Бесцветное масло. Выход: 0.99 г (67%). **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3082 (сл.), 3057 (сл.), 2929 (сл.), 1666 (с., C=O), 1629 (сл.), 1473 (с.), 1442 (сл.), 1377 (с.), 1274 (ср.), 1246 (сл.), 1211 (сл.), 1097 (ср.), 1014 (ср.), 908 (ср.), 867 (сл.), 827 (сл.), 792 (с.), 779 (с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.73 (с, 3H, CH_3), 3.90 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.01 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.38 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.75 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.55 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.14 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.29-7.36 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.42-7.45 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.65 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 22.5 (CH_3), 49.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 117.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 124.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 139.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.9 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$, %: C, 55.99; H, 4.15; N, 3.84. Найдено, %: C, 56.05; H, 4.19; N, 3.94.

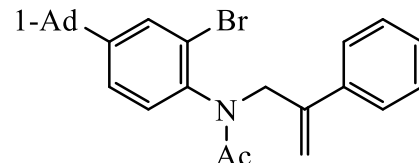
***N*-(2-Бромнфталин-1-ил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамид (7g).** Получен из 0.88 г (3.33 ммоль) *N*-(2-бром-1-нафтил)ацетамида (**1g**). Продукт очищали перекристаллизацией из циклогексана. Бесцветные



кристаллы. Выход: 0.82 г (65%). Т. пл. 105-107 °С. **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3053 (сл.), 3014 (сл.), 2937 (сл.), 1655 (с., C=O), 1500 (сл.), 1456 (сл.), 1394 (ср.), 1379 (с.), 1267 (ср.), 1244 (ср.), 1199 (сл.), 987 (ср.), 914 (с.), 817 (с.), 783 (с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.69 (с, 3H, CH_3), 4.45 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.88 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.19 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.61 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.17-7.33 (м, 7H, $7\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.41-7.45 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.62-7.68 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.77 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.**

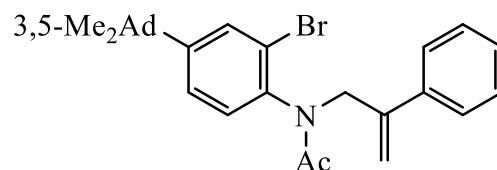
д.: 22.3 (CH₃), 49.9 (CH₂-N), 118.5 (C=CH₂), 122.0 (C_{аром}), 123.6 (CH_{аром}), 126.3 (2CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 127.3 (CH_{аром}), 127.6 (CH_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 128.0 (2CH_{аром}), 129.7 (CH_{аром}), 129.8 (C_{аром}), 132.5 (C_{аром}), 132.9 (C_{аром}), 136.9 (C=CH₂), 138.7 (C_{аром}), 142.7 (CH_{аром}), 171.0 (C=O). Вычислено для C₂₁H₁₈BrNO, %: C, 66.33; H, 4.77; N, 3.68. Найдено, %: C, 66.39; H, 4.81; N, 3.76.

N-(4-Адамантан-1-ил)-2-бромфенил)-N-(2-фенилаллил)ацетамид (7h). Получен из 0.80 г (2.30 ммоль) N-ацетил-2-бром-4-(адамантан-1-ил)-



анилина (**1h**). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 40:1→петролейный эфир/EtOAc 4:1). Бесцветные кристаллы. Выход: 0.80 г (75%). Т. пл. 143-146 °С. **ИК-спектр, ν, см⁻¹:** 3055 (сл.), 3022 (сл.), 2900 (ср.), 2846 (сл.), 1658 (с., C=O), 1633 (сл.), 1496 (ср.), 1448 (сл.), 1386 (ср.), 1284 (ср.), 1259 (сл.), 1213 (ср.), 1012 (ср.), 977 (сл.), 910 (ср.), 871 (сл.), 850 (сл.), 738 (ср.). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.:** 1.71-1.86 (м, 15H, 6CH₂Ad, CH₃), 2.10 (уш. с, 3H, 3CHAd), 3.90 (д, 1H, ²J_{HH} = 15.1 Гц, CH₂-N), 5.04 (с, 1H, =CH₂), 5.37 (с, 1H, =CH₂), 5.70 (д, 1H, ²J_{HH} = 15.1 Гц, CH₂-N), 6.65 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Гц, CH_{аром}), 7.13 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Гц, ⁴J_{HH} = 2.1 Гц, CH_{аром}), 7.26-7.34 (м, 3H, 3CH_{аром}), 7.42-7.45 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.58 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 2.3 Гц, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.:** 22.5 (CH₃), 28.6 (3CHAd), 36.2 (CAd), 36.4 (3CH₂Ad), 42.8 (3CH₂Ad), 50.0 (CH₂-N), 116.4 (C=CH₂), 123.1 (C_{аром}), 124.6 (CH_{аром}), 126.3 (2CHAr), 127.7 (CH_{аром}), 128.3 (2CH_{аром}), 130.2 (CH_{аром}), 130.6 (CH_{аром}), 137.6 (C_{аром}), 138.6 (C=CH₂), 143.3 (C_{аром}), 153.4 (C_{аром}), 170.5 (C=O). Вычислено для C₂₇H₃₀BrNO, %: C, 69.82; H, 6.51; N, 3.02. Найдено, %: C, 69.87; H, 6.53; N, 3.10.

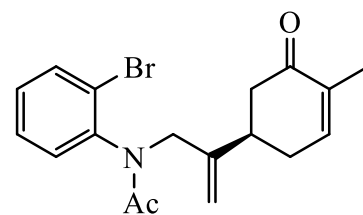
N-(4-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-2-бромфенил)-N-(2-фенилаллил)ацетамид (7i). Получен из 0.70 г (1.86 ммоль) N-ацетил-2-бром-4-(3,5-диметиладамантан-1-ил)анилина (**1i**). Продукт очищали



перекристаллизацией из EtOH. Бесцветные кристаллы. Выход: 0.60 г (66%). Т. пл. 139-141 °С. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 3089 (сл.), 3062 (сл.), 2941 (сл.), 2902 (сл.), 2881 (сл.), 2841 (сл.), 1654 (с., C=O), 1633 (сл.), 1494 (ср.), 1452 (ср.), 1386 (ср.), 1359 (сл.), 1338 (сл.), 1282 (ср.), 1213 (сл.), 1012 (ср.), 977 (сл.), 910 (ср.), 875 (сл.), 848 (ср.), 784 (ср.). **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493/491 $[M]^+$ (16), 412 (100), 367 (15), 360 (15), 348 (20), 281 (15), 207 (35), 117 (20), 107 (25). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 0.89 (с, 6H, 2CH_3 Ad), 1.15-1.25 (м, 2H, CH_2 Ad), 1.40-1.52 (м, 8H, 4CH_2 Ad), 1.69-1.73 (м, 5H, CH_2 Ad, CH_3), 2.18-2.21 (м, 1H, CH_{Ad}), 3.90 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.04 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.37 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.71 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.64 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.13 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.27-7.35 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.43-7.45 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.58 (д, 1H, $^4J = 2.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 22.5 (CH_3), 29.8 (CH_{Ad}), 30.6 (2CH_3 Ad), 31.5 (2C_{Ad}), 38.1 (C_{Ad}), 41.4 (CH_2 Ad), 42.7 (2CH_2 Ad), 49.2 (2CH_2 Ad), 50.0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 50.6 (CH_2 Ad), 116.4 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 123.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 124.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 143.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.5 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{BrNO}$, %: C, 70.72; H, 6.96; N, 2.84. Найдено, %: C, 70.78; H, 6.99; N, 2.92.

(R)-N-(2-бромфенил)-N-(2-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-ен-1-ил)аллил)ацетамид (16).

Получен из 0.60 г (2.91 ммоль) N-ацетил-2-броманилина (**1a**) и 0.73 г (3.20 ммоль) (R)-5-(3-



бромпроп-1-ен-2-ил)-2-метоксициклогекс-2-ен-1-она (**15**). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 20:1→петролейный эфир/EtOAc 2:1). Бесцветные кристаллы. Выход: 0.70 г (67%). Т. пл. 74-75 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.0$ (с 1.0, CHCl_3). **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2924 (сл.), 1670 (о.с.), 1473 (ср.), 1384 (ср.), 1284 (ср.), 756 (сл.). **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361/363 $[M]^+$ (10), 254 (8), 216 (18), 214 (20), 186 (20), 184 (26), 173 (30), 171 (32), 148 (100), 120 (24), 105 (30), 77 (30). **Спектр ЯМР**

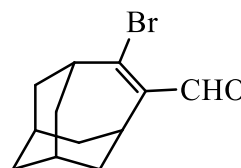
^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.71-1.77 (м, 12H, 4CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.07-2.35 (м, 3H, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.39-2.42 (м, 1H, CH₂, 1-ый ротамер), 2.46-2.59 (м, 3H, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.72-2.78 (м, 3H, CH₂, 2CH, 1-ый и 2-ой ротамеры), 3.39 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 3.84 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.61 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.67 (с, 1H, =CH₂, 1-ый ротамер), 4.73 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 4.80 (с, 1H, =CH₂, 1-ый ротамер), 4.85 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 5.11 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 6.68-6.69 (м, 2H, 2CH, 1-ый и 2-ой ротамеры), 6.99 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, CH_{аром}, 1-ый ротамер), 7.14-7.21 (м, 4H, 4CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.28-7.33 (м, 1H, 1CH_{аром}, 1-ый ротамер), 7.61-7.64 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 15.61 (CH₃, 1-ый ротамер), 15.64 (CH₃, 2-ой ротамер), 22.5 (2CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 31.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 32.0 (CH₂, 1-ый ротамер), 37.8 (CH, 1-ый ротамер), 38.9 (CH, 2-ой ротамер), 42.6 (CH₂, 1-ый ротамер), 42.9 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.8 (CH₂, 1-ый ротамер), 51.6 (CH₂, 2-ой ротамер), 113.5 (=CH₂, 2-ой ротамер), 114.2 (=CH₂, 1-ый ротамер), 123.5 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 123.9 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 128.5 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.6 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 129.8 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 129.9 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 130.7 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 131.1 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 133.9 (2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 135.3 (C, 1-ый ротамер), 135.4 (C, 2-ой ротамер), 140.7 (C, 1-ый ротамер), 141.4 (C, 2-ой ротамер), 144.4 (=CH, 2-ой ротамер), 144.7 (=CH, 1-ый ротамер), 145.8 (C, 2-ой ротамер), 146.0 (C, 1-ый ротамер), 170.4 (C=O, 2-ой ротамер), 170.5 (C=O, 1-ый ротамер), 199.2 (C=O, 2-ой ротамер), 199.6 (C=O, 1-ый ротамер). Вычислено для C₁₈H₂₀BrNO₂, %: C, 59.68; H, 5.56; N, 3.87. Найдено, %: C, 59.72; H, 5.60; N, 3.96.

3.2.2 Синтез 5-бромгомоадаман-4-ен-карбоксамидов и 2-бромциклогекс-1-ен-1-ен-карбоксамидов

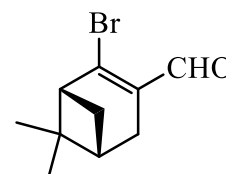
Общая методика получения альдегидов 21b,c

К смеси ДМФА (3 экв.) и CHCl_3 (0.1 M) добавляли по каплям раствор PBr_3 (2.7 экв.) в CHCl_3 при 0 °C и смесь перемешивали в течение 60 минут. Затем добавляли раствор соответствующего кетона (20b,c) (1 экв.) в CHCl_3 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и нагревали при кипении 7 часов. Полученный раствор нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 , органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл), органические вытяжки объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир/EtOAc 6:1).

5-Бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбальдегид (21b). Получен из 2.67 г (16.20 ммоль) гомоадамантан-4-она (20b). Бесцветные кристаллы. Выход: 1.72 г (42%). Т. пл. 81.8-82.5 °C. **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 2897 (ср.), 2846 (с.), 1674 (о.с., C=O), 1600 (ср.), 1438 (ср.), 1195 (ср.), 1114 (ср.), 925 (ср.), 756 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 255 $[\text{M}]^+$ (10), 254 (40), 175 (50), 157 (14), 145 (18), 133 (27), 119 (34), 105 (50), 91 (50), 77 (50). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.53 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Гц, CH_2), 1.76-1.82 (м, 6H, 3 CH_2), 1.95 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Гц, CH_2), 2.10 (с, 2H, 2CH), 3.00 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Гц, CH), 3.26 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH), 9.84 (с, 1H, CHO). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 28.0 (2CH), 28.8 (CH), 31.9 (2 CH_2), 32.6 (2 CH_2), 35.4 (CH_2), 48.9 (CH), 144.8 (C), 154.3 (C), 193.5 (CHO). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}$, %: C 56.49; H 5.93. Найдено, %: C 56.53; H 5.96.



(1R,5R)-2-Бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбальдегид (21c). Получен из 9.45 г (68.41 ммоль) (1R)-

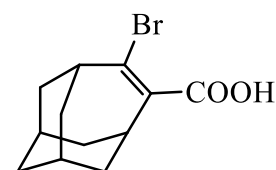


(+)-нопинона (**20c**). Бесцветное масло. Выход: 11.02 г (71%). $[\alpha]_D^{20} = -92.4$ (с 1.0, CHCl_3). **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2935 (ср.), 2839 (сл.), 1674 (о.с., $\text{C}=\text{O}$), 1600 (ср.), 1311 (сл.), 1203 (сл.), 771 (сл.), 705 (сл.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 0.86 (с, 3H, CH_3), 1.32 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Гц, CH_2), 1.33 (с, 3H, CH_3), 2.24-2.29 (м, 1H, CH), 2.47 (ддд, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 31.9$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, CH_2), 2.53-2.57 (м, 1H, CH_2), 2.70 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, CH), 9.93 (с, 1H, CHO). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 20.7 (CH_3), 25.8 (CH_3), 30.8 (CH_2), 32.2 (CH_2), 39.3 (CH), 41.4 (C), 55.9 (CH), 132.3 ($\text{C}=\text{}$), 149.3 ($\text{C}=\text{}$), 192.1 (CHO). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}$, %: C 52.42; H 5.72. Найдено, %: C 52.49; H 5.76.

Общая методика получения карбоновых кислот **22b,c**

В колбу помещали соответствующий альдегид (**21b,c**) (5.80 ммоль) в ацетонитриле, NaH_2PO_4 (1.50 ммоль) в 2.9 мл H_2O и 0.7 мл 30%-ной H_2O_2 (22.80 ммоль) и при 10 °C добавляли по каплям при перемешивании 9.8 мл 7.5%-ного раствора NaClO_2 (8.12 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 часов. Протекание реакции контролировали методом ТСХ. Затем добавляли насыщенный раствор Na_2CO_3 до pH 9, экстрагировали EtOAc (2×10 мл), водный слой отделяли и подкисляли 10%-ной HCl до pH 2, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл), органические вытяжки объединяли, промывали водой (10 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли на роторном испарителе.

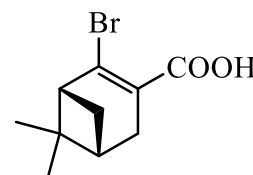
5-Бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоновая кислота (22b**)**. Получен из 1.47 г (5.80 ммоль) 5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундек-4-ен-4-карбальдегида



(**21b**). Бесцветные кристаллы. Выход: 1.38 г (88%). Т. пл. 207-208 °C. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2904 (с.), 2850 (ср.), 2638 (сл.), 1681 (о.с., $\text{C}=\text{O}$), 1411 (сл.), 1284 (с.), 948 (ср.), 925 (ср.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 1.74-1.83 (м, 6H, 3CH_2), 1.90 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Гц, CH_2), 2.01 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Гц, CH_2), 2.12 (с, 2H, 2CH), 2.82 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH), 2.92 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, CH), 11.10 (уш.с, 1H, COOH). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 28.1 (2CH),

31.9 (2CH₂), 33.2 (2CH₂), 35.2 (CH), 35.5 (CH₂), 47.6 (CH), 135.8 (C), 140.2 (C), 174.6 (COOH). Вычислено для C₁₂H₁₅BrO₂, %: C 53.16; H 5.58. Найдено, %: C 53.19; H 5.61.

(1*R*,5*R*)-2-Бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновая кислота (22с). Получена из 11.02 г (48.33 ммоль) (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-



3-карбальдегида (**21с**). Бесцветные кристаллы. Выход: 10.05 г (85%). Т. пл. 104-105 °С. $[\alpha]_D^{20} = -76.3$ (с 1.0, CHCl₃). **ИК-спектр**, ν , см⁻¹: 2939 (ср.), 2870 (сл.), 1674 (о.с., C=O), 1597 (ср.), 1411 (ср.), 1315 (ср.), 1261 (ср.), 1207 (ср.), 933 (сл.), 709 (ср.), 640 (ср.). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃)**, δ , м. д.: 0.92 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 3H, CH₃), 1.33 (д, 1H, ³J_{HH} = 9.6 Гц, CH₂), 2.24-2.28 (м, 1H, CH), 2.45-2.51 (м, 1H, CH₂), 2.65 (ддд, 2H, ²J_{HH} = 31.9 Гц, ²J_{HH} = 17.4 Гц, ⁴J_{HH} = 2.9 Гц, CH₂), 2.74 (т, 1H, ³J_{HH} = 5.5 Гц, CH), 11.28 (с, 1H, COOH). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃)**, δ , м. д.: 20.6 (CH₃), 25.6 (CH₃), 31.4 (CH₂), 34.1 (CH₂), 39.5 (CH), 40.2 (C), 56.5 (CH), 123.8 (C=), 141.1 (C=), 171.2 (COOH). Вычислено для C₁₀H₁₃BrO₂, %: C 49.00; H 5.35. Найдено, %: C 49.11; H 5.39.

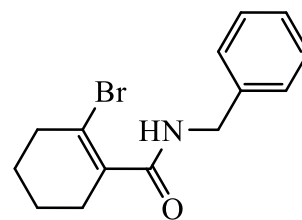
Общая методика синтеза амидов 23а-с, 24а-с

К раствору карбоновой кислоты **22а-с** (1 экв.) в CH₂Cl₂ в атмосфере аргона добавляли *N*-метилморфолин (1.3 экв.) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем раствор охлаждали до -5 °С и добавляли EDC (1.1 экв.) и HOBT (1.2 экв.), смесь оставляли перемешиваться на 15 минут при -5 °С и еще на 15 минут при комнатной температуре. После повторного охлаждения до -5 °С добавляли соответствующий амин (1.2 экв.). Полученный раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. К полученной смеси добавляли 20 мл CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×15 мл), органический слой сушили безводным Na₂SO₄ и растворитель отгоняли. Продукт очищали перекристаллизацией или колоночной

хроматографией.

N-Бензил-2-бромциклогекс-1-ен-1-

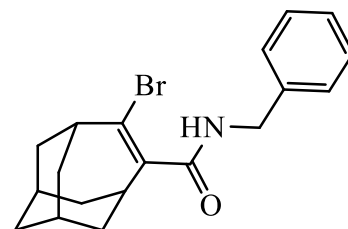
карбоксамид (23a). Получен из 1.71 г (8.40 ммоль) 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты **22a**.



Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – CHCl_3). Желтые кристаллы. Выход: 2.07 г (84%). Т. пл. 93-95 °С. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 3217 (ср., N-H), 3059 (ср.), 2935 (ср.), 1624 (о.с., C=O), 1562 (с.), 1427 (с.), 1307 (с.), 1249 (ср.), 721 (о.с.), 698 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 293/295 $[\text{M}]^+$ (16), 214 (100), 189 (14), 187 (15), 91 (46). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 1.67-1.71 (м, 4H, 2CH_2), 2.39 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, CH_2), 2.50 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц, CH_2), 4.51 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц, CH_2Ph), 6.02 (уш. с, 1H, NH), 7.25-7.34 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 21.5 (CH_2), 24.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 36.4 (CH_2), 43.8 (CH_2Ph), 121.1 (C), 127.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.8 (C), 169.2 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}$, %: C 57.16; H 5.48; N 4.76. Найдено, %: C 57.19; H 5.52; N 4.88.

N-Бензил-5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-

ен-4-карбоксамид (23b). Получен из 1.22 г (4.50 ммоль) 5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундек-4-ен-4-карбоновой кислоты **(22b)**. Продукт



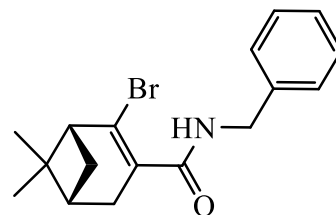
перекристаллизовывали из метанола. Бесцветные кристаллы. Выход: 1.25 г (74%). Т. пл. 172-173 °С. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 3259 (ср., N-H), 2897 (ср.), 1624 (о.с., C=O), 1537 (о.с.), 1433 (ср.), 1296 (с.), 956 (ср.), 698 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361/359 $[\text{M}]^+$ (16), 280 (100), 252 (5), 145 (5), 91 (34). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 1.68-1.85 (м, 6H, 3CH_2), 1.90 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Гц, CH_2), 1.98 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, CH_2), 2.11 (с, 2H, 2CH), 2.66 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, CH), 2.80 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH), 4.47 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц, CH_2Ph), 5.85 (уш. с, 1H, NH), 7.27-7.34 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 28.2 (2CH), 32.1 (2CH_2), 33.7 (2CH_2), 35.6 (CH_2), 36.1 (CH),

43.8 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 46.6 (CH), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.5 (C), 137.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.9 (C), 170.4 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}$, %: C 63.34; H 6.15; N 3.89. Найдено, %: C 63.39; H 6.17; N 3.96.

(1*R*,5*R*)-*N*-Бензил-2-бром-6,6-

диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоксамид (23с).

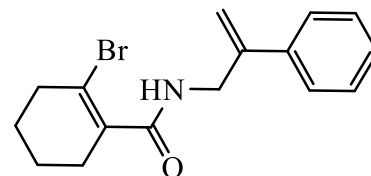
Получен из 2.00 г (8.20 ммоль) (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты



(22с). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 6:1). Светло-желтые кристаллы. Выход: 1.86 г (68%). Т. пл. 55-56 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.1$ (с 1.0, CHCl_3). **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3298 (сл., N-H), 2931 (ср.), 1643 (о.с., C=O), 1523 (с.), 1315 (сл.), 1284 (сл.), 1215 (сл.), 771 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 294/292 $[\text{M}]^+$ (8), 254 (16), 121 (10), 91 (100), 77 (10). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 0.94 (с, 3H, CH_3), 1.31 (с, 3H, CH_3), 1.35 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Гц, CH_2), 2.22-2.26 (м, 1H, CH), 2.43-2.48 (м, 1H, CH_2), 2.59 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, CH), 2.68 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц, CH_2), 4.55 (дд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 6.58 (уш.с, NH), 7.26-7.35 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 20.7 (CH_3), 25.7 (CH_3), 31.9 (CH_2), 34.9 (CH_2), 39.7 (CH), 40.6 (C), 43.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 54.7 (CH), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 (C), 128.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 (C), 138.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 166.6 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}$, %: C 61.09; H 6.03; N 4.19. Найдено, %: C 61.16; H 6.08; N 4.28.

5-Бром-*N*-(2-фенилаллил)циклогекс-1-ен-1-

карбоксамид (24а). Получен из 1.20 г (5.80 ммоль) 2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоновой кислоты **22а**.

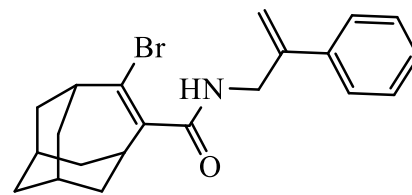


Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 6:1). Желтые кристаллы. Выход: 1.80 г (96%). Т. пл. 82-83 °С. **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3275 (сл., N-H), 2935 (ср.), 2858 (сл.), 1631 (о.с., C=O), 1539 (с.), 1431 (сл.), 1288 (ср.), 898 (ср.), 779 (с.), 700 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 319/321 $[\text{M}]^+$ (25), 189 (85), 187 (100), 133 (46), 115 (18),

79 (70), 77 (45). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.61-1.65 (м, 4H, 2CH_2), 2.27-2.30 (м, 2H, CH_2), 2.42-2.46 (м, 2H, CH_2), 4.38 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.31 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.47 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.88 (уш. с, 1H, NH), 7.27-7.33 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.41-7.44 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.3 (CH_2), 24.0 (CH_2), 29.1 (CH_2), 36.1 (CH_2), 43.2 (CH_2), 114.2 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$), 120.6 (C), 126.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.0 (C), 138.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.9 (C), 168.9 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}$, %: C 60.01; H 5.67; N 4.37. Найдено, %: C 60.07; H 5.69; N 4.49.

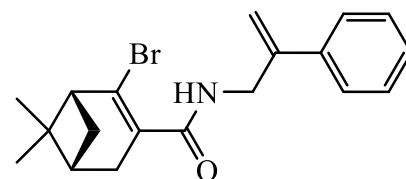
5-Бром-N-(2-

фенилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (24b). Получен из 1.26 г (4.60 ммоль) 5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундек-4-ен-4-



карбоновой кислоты (22b). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – CHCl_3). Желтые кристаллы. Выход: 1.80 г (100%). Т. пл. 104-105 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3236 (сл., N-H), 2893 (ср.), 2843 (ср.), 1625 (о.с., $\text{C}=\text{O}$), 1537 (ср.), 1440 (ср.), 1286 (с.), 891 (ср.), 775 (о.с.), 700 (о.с.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 387/385 $[\text{M}]^+$ (20), 306 (10), 255 (85), 253 (100), 145 (26), 130 (24), 117 (42), 103 (30), 91 (80), 77 (30). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.66-1.84 (м, 8H, 4CH_2), 1.95 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Гц, CH_2), 2.08 (с, 2H, 2CH), 2.54 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, CH), 2.75 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH), 4.37 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.32 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.47 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.63 (уш. с, 1H, NH), 7.27-7.34 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.42-7.45 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.2 (2CH), 32.1 (2CH_2), 33.6 (2CH_2), 35.6 (CH_2), 36.1 (CH), 43.3 (CH_2), 46.6 (CH), 114.4 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$), 126.3 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.2 (C), 138.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.3 (C), 144.8 (C), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}$, %: C 65.29; H 6.26; N 3.63. Найдено, %: C 65.35; H 6.31; N 3.71.

(1R,5R)-2-Бром-6,6-диметил-N-(2-фенилаллил)бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-

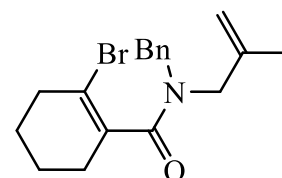


карбоксамид (24с). Получен из 2.00 г (8.20 ммоль) (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты (**22с**). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – CHCl₃). Светло-желтые кристаллы. Выход: 2.11 г (71%). Т. пл. 45-46 °С. $[\alpha]_D^{20} = -40.7$ (с 1.0, CHCl₃). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 3298 (сл., N-H), 2920 (ср.), 1647 (о.с., C=O), 1519 (с.), 1311 (сл.), 1280 (сл.), 1265 (сл.), 898 (сл.), 775 (с.), 705 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 361/359 [M]⁺ (6), 320 (6), 318 (6), 280 (20), 176 (16), 147 (30), 133 (32), 117 (100), 115 (62), 91 (62), 77 (34). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 0.90 (с, 3H, CH₃), 1.28 (с, 3H, CH₃), 1.31 (д, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц, CH₂), 2.19-2.23 (м, 1H, CH), 2.40-2.45 (м, 1H, CH₂), 2.54 (т, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, CH), 2.63 (т, 2H, ³ $J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц, CH₂), 4.42-4.44 (м, 2H, CH₂-N), 5.33 (д, 1H, ⁴ $J_{\text{HH}} = 0.7$ Гц, =CH₂), 5.48 (д, 1H, ⁴ $J_{\text{HH}} = 0.7$ Гц, =CH₂), 6.37 (уш.с, NH), 7.26-7.35 (м, 3H, 3CH_{аром}), 7.43-7.46 (м, 2H, 2CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 20.6 (CH₃), 25.7 (CH₃), 31.9 (CH₂), 34.9 (CH₂), 39.7 (CH), 40.6 (C), 43.5 (CH₂), 54.7 (CH), 114.2 (C=CH₂), 126.3 (CH_{аром}), 127.8 (C), 128.1 (CH_{аром}), 128.6 (CH_{аром}), 129.2 (C), 138.7 (C_{аром}), 144.2 (C), 166.5 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₂BrNO, %: C 63.34; H 6.15; N 3.89. Найдено, %: C 63.42; H 6.19; N 3.98.

Общая методика синтеза амидов 25a-g

К раствору соответствующего вторичного амида **23a-c**, **24a-c** в ТГФ при 0 °С порциями добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 1.2 экв.). Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Далее при 0 °С по каплям добавляли соответствующий алкилгалогенид (1.2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до полного завершения реакции (контроль по ТСХ). После окончания реакции добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором соли (3×15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией.

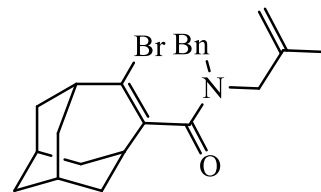
***N*-Бензил-2-бром-*N*-(2-метилаллил)циклогекс-1-ен-1-карбоксамид (25a).** Получен из 1.60 г (5.40 ммоль) *N*-бензил-2-бромциклогекс-1-ен-1-карбоксамида (23a).



Продукт очищали фильтрацией через слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир/EtOAc 4:1). Желтое масло. Выход: 1.44 г (79%). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 2935 (ср.), 2858 (сл.), 1635 (о.с., C=O), 1435 (ср.), 1419 (ср.), 1234 (ср.), 748 (ср.), 702 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 347/349 [M]⁺ (10), 268 (100), 189 (70), 187 (70), 91 (40). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.67-1.75 (м, 6H, 2CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.00-2.06 (м, 1H, CH₂, 2-ой ротамер), 2.13-2.19 (м, 1H, CH₂, 1-ый ротамер), 2.45-2.51 (м, 14H, 7CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 3.49 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 14.8 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 3.56 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 16.0 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 3.93 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 16.4 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 3.99 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 14.4 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.36 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 16.0 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.42 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 15.2 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.65 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 16.0 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.78 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 4.83 (с, 1H, =CH₂, 1-ый ротамер), 4.89 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 4.97 (т, 1H, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Гц, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.23 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 14.4 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 5.23 (д, 2H, ³*J*_{HH} = 6.8 Гц, 2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 7.22-7.36 (м, 8H, 8CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 20.5 (CH₃, 1-ый ротамер), 20.7 (CH₃, 2-ой ротамер), 21.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 21.5 (CH₂, 1-ый ротамер), 24.1 (CH₂, 2-ой ротамер), 24.2 (CH₂, 1-ый ротамер), 29.5 (CH₂, 1-ый ротамер), 29.8 (CH₂, 2-ой ротамер), 35.5 (CH₂, 1-ый ротамер), 35.6 (CH₂, 2-ой ротамер), 46.4 (CH₂, 1-ый ротамер), 48.6 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.7 (CH₂, 2-ой ротамер), 52.7 (CH₂, 1-ый ротамер), 113.7 (C=CH₂, 1-ый ротамер), 113.9 (C=CH₂, 2-ой ротамер), 120.0 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 120.1 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 127.5 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 127.6 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 127.7 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.4 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.9 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 129.0 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 134.3 (C, 1-ый ротамер), 134.6 (C, 2-ой ротамер), 136.5 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 136.7

(C_{аром}, 1-ый ротамер), 140.2 (C, 1-ый ротамер), 140.1 (C, 2-ой ротамер), 170.9 (C=O, 2-ой ротамер), 171.2 (C=O, 1-ый ротамер). Вычислено для C₁₈H₂₂BrNO, %: C 62.08; H 6.37; N 4.02. Найдено, %: C 62.14; H 6.39; N 4.10.

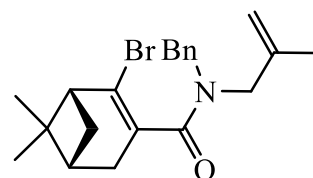
N-Бензил-5-бром-N-(2-метилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (25b). Получен из 0.85 г (2.3 ммоль) N-бензил-5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундек-4-ен-4-



карбоксамид (**23b**). Продукт очищали фильтрацией через слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир/EtOAc 6:1). Желтое масло. Выход: 0.98 г (100%). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 2914 (о.с.), 2846 (ср.), 1627 (о.с., C=O), 1440 (с.), 1226 (ср.), 960 (ср.), 696 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 415/413 [M]⁺ (10), 335 (20), 334 (100), 255 (60), 253 (70), 145 (20), 117 (15), 10 (10), 91 (50). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.46 (д, 2H, ²J_{HH} = 13.6 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 1.62-1.97 (м, 20H, 2CH₃, 7CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.98 (т, 1H, ³J_{HH} = 3.9 Гц, CH, 2-ой ротамер), 2.08-2.19 (м, 7H, 3CH, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамер), 2.45 (т, 1H, ³J_{HH} = 5.2 Гц, CH, 1-ый ротамер), 2.55 (т, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Гц, CH, 2-ой ротамер), 2.74-2.81 (м, 2H, 2CH, 1-ый и 2-ой ротамер), 3.17 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.4 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 3.55 (д, 1H, ²J_{HH} = 16.8 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 3.77 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.4 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.04 (д, 1H, ²J_{HH} = 16.8 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.34 (д, 1H, ²J_{HH} = 16.0 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.60 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.8 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.74 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 4.80 (с, 1H, =CH₂, 1-ый ротамер), 4.85 (д, 1H, ²J_{HH} = 16.8 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.87 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 4.96 (с, 1H, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.38 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.4 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 7.13 (д, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Гц, 2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 7.23-7.36 (м, 8H, 8CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 20.1 (CH₃, 1-ый ротамер), 20.8 (CH₃, 2-ой ротамер), 28.0 (CH, 2-ой ротамер), 28.2 (CH, 1-ый ротамер), 28.4 (CH, 2-ой ротамер), 28.5 (CH, 1-ый ротамер), 31.7 (CH₂, 2-ой ротамер), 31.8 (CH₂ 1-ый ротамер), 32.5 (CH₂, 2-ой ротамер), 32.6 (CH₂, 1-ый ротамер), 33.0

(CH₂, 1-ый ротамер), 33.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 34.1 (CH₂, 1-ый ротамер), 34.2 (CH₂, 2-ой ротамер), 35.6 (CH₂, 2-ой ротамер), 35.7 (CH₂, 1-ый ротамер), 36.5 (CH, 1-ый ротамер), 36.9 (CH, 2-ой ротамер), 46.3 (2CH, 1-ый и 2-ой ротамер), 46.4 (CH₂, 1-ый ротамер), 48.2 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 52.6 (CH₂, 1-ый ротамер), 112.6 (C=CH₂, 1-ый ротамер), 114.3 (C=CH₂, 2-ой ротамер), 127.0 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 127.4 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 127.6 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.4 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.9 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 129.2 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 136.7 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 136.8 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 140.3 (C, 2-ой ротамер), 140.4 (C, 1-ый ротамер), 142.9 (C, 1-ый ротамер), 143.2 (C, 2-ой ротамер), 172.0 (C=O, 2-ой ротамер), 172.3 (C=O, 1-ый ротамер). Вычислено для C₂₃H₂₈BrNO, %: C 66.67; H 6.81; N 3.38. Найдено, %: C 66.74; H 6.86; N 3.47.

(1R,5R)-N-Бензил-2-бром-6,6-диметил-N-(2-метилаллил)бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоксамид (25с). Получен из 1.76 г (5.26 ммоль) (1R,5R)-N-бензил-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-

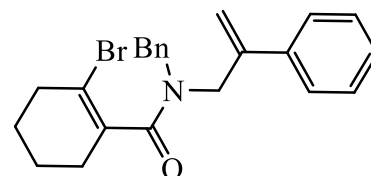


карбоксамид (23с). Светло-желтое масло. Выход: 0.96 г (49%). $[\alpha]_D^{20} = -7.7$ (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2951 (сл.), 2924 (ср.), 1627 (о.с., C=O), 1450 (сл.), 1423 (сл.), 1273 (ср.), 1261 (ср.), 748 (о.с.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389/387 [M]⁺ (2), 308 (30), 229 (6), 227 (8), 207 (6), 147 (10), 132 (10), 119 (14), 105 (14), 91 (100), 77 (12). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.00 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 1.04 (с, 3H, CH₃, 1-ый ротамер), 1.28 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 1.30 (с, 3H, CH₃, 1-ый ротамер), 1.31 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 1.37 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 1.66 (с, 3H, CH₃, 1-ый ротамер), 1.77 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 2.15-2.19 (м, 1H, CH, 2-ой ротамер), 2.20-2.24 (м, 1H, CH, 1-ый ротамер), 2.42-2.54 (м, 4H, 2CH₂, 2CH, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.58-2.65 (м, 4H, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 4.82-4.83 (м, 2H, 2=CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 4.90-4.91 (м, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 4.97 (т, 1H, ⁴J_{HH} = 1.6 Гц, =CH₂, 1-ый ротамер), 7.17-7.19 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой

ротамеры), 7.23-7.37 (м, 8H, 8CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.:** 20.4 (CH₃, 1-ый ротамер), 20.6 (CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 20.7 (CH₃, 2-ой ротамер), 25.9 (CH₃, 2-ой ротамер), 26.0 (CH₃, 1-ый ротамер), 32.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 32.5 (CH₂, 1-ый ротамер), 35.3 (CH₂, 1-ый ротамер), 35.6 (CH₂, 2-ой ротамер), 39.9 (CH, 2-ой ротамер), 40.0 (CH, 1-ый ротамер), 41.2 (C, 1-ый ротамер), 41.3 (C, 2-ой ротамер), 46.8 (CH₂, 1-ый ротамер), 48.8 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.4 (2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 52.7 (2CH, 1-ый и 2-ой ротамеры), 112.8 (C=CH₂, 2-ой ротамер), 113.9 (C=CH₂, 1-ый ротамер), 124.8 (C, 1-ый ротамер), 124.9 (C, 2-ой ротамер), 127.2 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 127.4 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 127.7 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.5 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.8 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.9 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 129.4 (C, 1-ый ротамер), 129.6 (C, 2-ой ротамер), 136.7 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 136.9 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 140.3 (C, 2-ой ротамер), 140.4 (C, 1-ый ротамер), 169.9 (C=O, 2-ой ротамер), 170.2 (C=O, 1-ый ротамер). Вычислено для C₂₁H₂₆BrNO, %: C 64.95; H 6.75; N 3.61. Найдено, %: C 65.03; H 6.79; N 3.72.

N-Бензил-2-бром-N-(2-фенилаллил)циклогекс-1-ен-1-карбоксамид (25d).

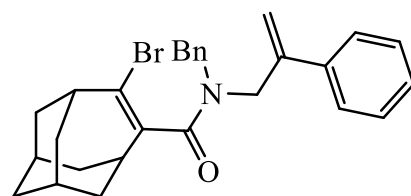
Получен из 0.90 г (2.80 ммоль) 5-бром-N-(2-фенилаллил)циклогекс-1-ен-1-карбоксамид (24a).



Продукт очищали фильтрацией через слой силикагеля (1:10) (элюент – петролейный эфир/EtOAc 4:1). Желтое масло. Выход: 0.76 г (66%). **ИК-спектр, ν, см⁻¹:** 2931 (ср.), 2858 (сл.), 1631 (о.с.), 1446 (ср.), 1238 (ср.), 732 (сл.), 702 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %):** 409/411 [M]⁺ (22), 330 (40), 189 (85), 187 (90), 91 (100), 79 (84). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.:** 1.52-1.89 (м, 8H, 4CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.06-2.10 (м, 2H, CH₂, 1-ый ротамер), 2.31-2.54 (м, 6H, 3CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 4.00 (д, 1H, ²J_{HH} = 17.2 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.03 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.21 (д, 1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.37 (д, 1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц,

CH₂, 1-ый ротaмер), 4.49 (д, 1H, ²J_{HH} = 17.6 Гц, CH₂, 2-ой ротaмер), 4.50 (д, 1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц, CH₂, 1-ый ротaмер), 4.84 (д, 1H, ²J_{HH} = 15.2 Гц, CH₂, 1-ый ротaмер), 5.10 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, =CH₂, 1-ый ротaмер), 5.18 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 0.4 Гц, =CH₂, 2-ой ротaмер), 5.45 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, =CH₂, 1-ый ротaмер), 5.47 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 0.8 Гц, =CH₂, 2-ой ротaмер), 5.45 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 8.0 Гц, =CH₂, 2-ой ротaмер), 7.23-7.41 (м, 18H, 18CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротaмеры), 7.46-7.48 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротaмеры). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.4 (CH₂, 1-ый ротaмер), 21.5 (CH₂, 2-ой ротaмер), 24.0 (CH₂, 1-ый ротaмер), 24.1 (CH₂, 2-ой ротaмер), 29.4 (CH₂, 1-ый и 2-ой ротaмеры), 35.5 (CH₂, 1-ый ротaмер), 35.6 (CH₂, 2-ой ротaмер), 46.1 (CH₂, 1-ый ротaмер), 47.0 (CH₂, 2-ой ротaмер), 50.5 (CH₂, 2-ой ротaмер), 50.6 (CH₂, 1-ый ротaмер), 114.5 (C=CH₂, 2-ой ротaмер), 116.1 (C=CH₂, 1-ый ротaмер), 120.1 (C_{аром}, 1-ый ротaмер), 120.2 (C_{аром}, 2-ой ротaмер), 126.3 (2CH_{аром}, 2-ой ротaмер), 126.8 (2CH_{аром}, 1-ый ротaмер), 127.6 (CH_{аром}, 2-ой ротaмер), 127.7 (2CH_{аром}, 1-ый ротaмер), 127.8 (CH_{аром}, 1-ый ротaмер), 128.0 (CH_{аром}, 1-ый ротaмер), 128.3 (CH_{аром}, 2-ой ротaмер), 128.4 (2CH_{аром}, 1-ый ротaмер), 128.5 (2CH_{аром}, 2-ой ротaмер), 128.6 (2CH_{аром}, 2-ой ротaмер), 128.8 (2CH_{аром}, 1-ый ротaмер), 129.0 (2CH_{аром}, 2-ой ротaмер), 134.3 (C, 1-ый ротaмер), 134.4 (C, 2-ой ротaмер), 136.2 (C_{аром}, 1-ый ротaмер), 136.6 (C_{аром}, 2-ой ротaмер), 138.7 (C_{аром}, 1-ый ротaмер), 139.4 (C_{аром}, 2-ой ротaмер), 143.3 (C, 1-ый ротaмер), 143.5 (C, 2-ой ротaмер), 170.8 (C=O, 1-ый ротaмер), 171.4 (C=O, 2-ой ротaмер). Вычислено для C₂₃H₂₄BrNO, %: C 67.32; H 5.90; N, 3.41. Найдено, %: C 67.38; H 5.94; N, 3.52.

N-Бензил-5-бром-N-(2-фенилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (25e). Получен из 0.80 г (2.10 ммоль)

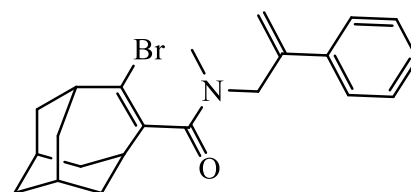


5-бром-N-(2-фенилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (**24b**). Продукт очищали фильтрацией через слой силикагеля (1:10) (элюент – CHCl₃).

Бесцветное масло. Выход: 1.08 г (74%). **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2912 (о.с.), 2846 (ср.), 1631 (о.с., C=O), 1442 (с.), 1249 (ср.), 968 (ср.), 705 (о.с.). **Масс-спектр** (**ЭУ, 70 эВ**), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 475/477 $[\text{M}]^+$ (30), 396 (30), 395 (45), 255 (100), 253 (100), 145 (10), 117 (12), 91 (40). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 1.87-1.60 (м, 16H, 8CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.21-1.96 (м, 8H, 4CH, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.42 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц, CH, 1-ый ротамер), 2.48 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц, CH, 2-ой ротамер), 2.70 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH, 2-ой ротамер), 2.77 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц, CH, 1-ый ротамер), 3.74 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 3.86 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.00 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.32 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.56 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.71 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 5.15 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 5.07 (с, 1H, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.10 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 5.41 (с, 1H, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.49 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 5.57 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 7.17-7.15 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.41-7.27 (м, 16H, 16CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.47-7.44 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 28.0 (CH, 1-ый ротамер), 28.1 (CH, 2-ой ротамер), 28.4 (CH, 1-ый ротамер), 28.5 (CH, 2-ой ротамер), 31.7 (CH₂, 1-ый ротамер), 31.8 (CH₂, 2-ой ротамер), 32.4 (CH₂, 1-ый ротамер), 32.8 (CH₂, 2-ой ротамер), 33.1 (CH₂, 1-ый ротамер), 33.3 (CH₂, 2-ой ротамер), 34.1 (CH₂, 1-ый ротамер), 34.2 (CH₂, 2-ой ротамер), 35.6 (2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 36.6 (CH, 2-ой ротамер), 36.7 (CH, 1-ый ротамер), 45.7 (CH₂, 1-ый ротамер), 46.2 (CH, 2-ой ротамер), 46.3 (CH, 1-ый ротамер), 47.1 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.5 (CH₂, 1-ый ротамер), 112.8 (C=CH₂, 2-ой ротамер), 116.5 (C=CH₂, 1-ый ротамер), 126.1 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 126.9 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 127.2 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 127.6 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 127.7 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.0 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.3 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.4 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.5 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.7 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.9 (2CH_{аром}, 1-ый

ротамер), 129.3 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 136.6 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 136.7 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 138.9 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 139.2 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 142.8 (C, 1-ый ротамер), 143.0 (C, 2-ой ротамер), 143.4 (C, 1-ый ротамер), 143.6 (C, 2-ой ротамер), 171.9 (C=O, 1-ый ротамер), 172.6 (C=O, 2-ой ротамер). Вычислено для C₂₈H₃₀BrNO, %: C 70.59; H 6.35; N 2.94. Найдено, %: C 70.63; H 6.37; N 3.05.

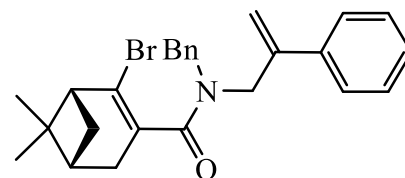
5-Бром-N-метил-N-(2-фенилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (25f). Получен из 0.80 г (2.10 ммоль)



5-бром-N-(2-фенилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (**24b**). Продукт очищали фильтрацией через слой силикагеля (1:10) (элюент – CHCl₃). Желтое масло. Выход: 0.69 г (83%). **ИК-спектр, ν, см⁻¹:** 2910 (ср.), 2845 (сл.), 1624 (о.с., C=O), 1440 (ср.), 1396 (с.), 1261 (ср.), 1074 (ср.), 904 (ср.), 748 (о.с.), 704 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %):** 399/401 [M]⁺ (12), 320 (20), 255 (72), 253 (100), 145 (26), 144 (36), 131 (20), 117 (117), 103 (32), 91 (82), 77 (45). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.:** 1.62-1.80 (м, 16H, 8CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.86-1.93 (м, 2H, CH₂, 2 ротамер), 2.03-2.15 (м, 6H, 4CH, 1-ый и 2-ой ротамер, CH₂ 1 ротамер), 2.23 (т, 1H, ³J_{HH} = 5.6 Гц, CH, 1-ый ротамер), 2.40 (т, 1H, ³J_{HH} = 5.2 Гц, CH, 2-ой ротамер), 2.71 (т, 1H, ³J_{HH} = 6.4 Гц, CH, 1-ый ротамер), 2.78 (т, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Гц, CH, 2-ой ротамер), 2.91 (с, 3H, CH₃, 1-ый ротамер), 2.99 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 4.04 (дт, 1H, ²J_{HH} = 17.2 Гц, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 4.50 (дд, 2H, ²J_{HH} = 25.5 Гц, ²J_{HH} = 15.2 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.72 (дт, 1H, ²J_{HH} = 17.2 Гц, ⁴J_{HH} = 1.6 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 5.04 (т, 1H, ⁴J_{HH} = 0.8 Гц, =CH₂, 2-ой ротамер), 5.23 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 0.8 Гц, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.44 (т, 1H, ⁴J_{HH} = 0.8 Гц, =CH₂, 2-ой ротамер), 5.46 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 0.8 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 7.23-7.34 (м, 8H, 8CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.43-7.45 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.:** 28.1 (CH, 2-ой ротамер), 28.2 (CH, 1-ый ротамер), 28.4

(2CH, 1-ый и 2-ой ротамеры), 31.7 (CH₂, 2-ой ротамер), 31.8 (CH₂ 1-ый ротамер), 32.4 (2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 32.5 (CH₃, 1-ый ротамер), 32.7 (CH₂, 2-ой ротамер), 33.2 (CH₂, 2-ой ротамер), 33.3 (CH₂, 1-ый ротамер), 34.0 (2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамер), 34.4 (CH₃, 2-ой ротамер), 35.6 (CH₂, 2-ой ротамер), 35.7 (CH₂, 1-ый ротамер), 36.3 (CH, 2-ой ротамер), 36.4 (CH, 1-ый ротамер), 46.0 (CH, 1-ый ротамер), 46.1 (CH, 2-ой ротамер), 49.4 (CH₂, 1-ый ротамер), 54.1 (CH₂, 2-ой ротамер), 112.9 (C=CH₂, 2-ой ротамер), 115.1 (C=CH₂, 1-ый ротамер), 126.0 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 126.6 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.0 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.3 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.4 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.7 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.9 (2C, 1-ый и 2-ой ротамеры), 138.5 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 139.2 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 143.0 (C, 1-ый ротамер), 143.3 (C, 2-ой ротамер), 143.7 (C, 1-ый ротамер), 143.8 (C, 2-ой ротамер), 171.4 (C=O, 1-ый ротамер), 172.4 (C=O, 2-ой ротамер). Вычислено для C₂₂H₂₆BrNO, %: C 66.00; H 6.55; N, 3.50. Найдено, %: C 66.09; H 6.61; N, 3.57.

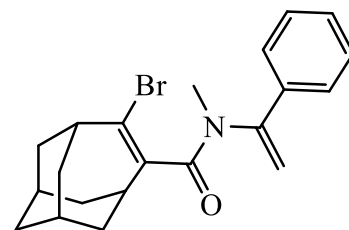
(1R,5R)-N-Бензил-2-бром-6,6-диметил-N-(2-фенилаллил)бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоксамид (25g). Получен из 1.88 г (5.22 ммоль) (1R,5R)-2-бром-6,6-диметил-N-(2-



фенилаллил)бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоксамид (24с). Светло-желтое масло. Выход: 0.37 г (16%). $[\alpha]_D^{20} = -14.4$ (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2993 (сл.), 2951 (сл.), 1770 (с., C=O), 1759 (с., C=O), 1635 (ср.), 1373 (сл.), 1242 (о.с.), 1053 (сл.), 702 (сл.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 451/449 [M]⁺ (6), 371 (6), 370 (16), 207 (58), 91 (100), 77 (10). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.99 (уш.с, 6H, 2CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.25 (с, 3H, CH₃, 1-ый ротамер), 1.28 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 1.29-1.34 (м, 2H, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.13-2.16 (м, 1H, CH, 2-ой ротамер), 2.17-2.21 (м, 1H, CH, 1-ый ротамер), 2.39-2.61 (м, 10H, 4CH₂, 2CH, 1-ый и 2-ой ротамеры), 5.14 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.15 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 0.4 Гц, =CH₂, 2-

ой ротамер), 5.44 (д, 1H, $^4J_{HH} = 0.4$ Гц, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.47 (д, 1H, $^4J_{HH} = 0.2$ Гц, =CH₂, 2-ой ротамер), 7.19-7.21 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.26-7.40 (м, 16H, 16CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.44-7.46 (м, 2H, 2CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 20.6 (CH₃, 2-ой ротамер), 20.7 (CH₃, 1-ый ротамер), 25.9 (CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 32.3 (CH₂, 1-ый ротамер), 32.5 (CH₂, 2-ой ротамер), 35.3 (CH₂, 1-ый ротамер), 35.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 39.9 (CH, 1-ый ротамер), 40.0 (CH, 2-ой ротамер), 41.1 (C, 1-ый ротамер), 41.2 (C, 2-ой ротамер), 46.4 (CH₂, 1-ый ротамер), 47.4 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.5 (CH₂, 2-ой ротамер), 50.7 (CH₂, 1-ый ротамер), 52.6 (CH, 2-ой ротамер), 52.7 (CH, 1-ый ротамер), 113.7 (C=CH₂, 2-ой ротамер), 115.9 (C=CH₂, 1-ый ротамер), 125.1 (C, 1-ый и 2-ой ротамеры), 126.2 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 126.8 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 127.4 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 127.5 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 127.7 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.0 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.3 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.5 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.6 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.7 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.8 (2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.9 (2CH_{аром}, 1-ый ротамер), 129.3 (C, 2-ой ротамер), 129.5 (C, 1-ый ротамер), 136.5 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 136.9 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 138.8 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 139.2 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 143.3 (C, 1-ый ротамер), 143.7 (C, 2-ой ротамер), 169.9 (C=O, 1-ый ротамер), 170.5 (C=O, 2-ой ротамер). Вычислено для C₂₆H₂₈BrNO, %: C 69.33; H 6.27; N 3.11. Найдено, %: C 69.39; H 6.31; N 3.23.

5-Бром-N-метил-N-(1-фенилвинил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (31). К раствору 1.31 г (4.80 ммоль) 5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундек-4-ен-4-карбоновой



кислоте (**22b**) в 20 мл CH₂Cl₂, добавляли каплю ДМФА и 1.23 г (9.7 ммоль) (COCl)₂, перемешивали реакционную массу в течение 1 часа. Отгоняли CH₂Cl₂ и остатки (COCl)₂ вакуумной перегонкой. Получившийся 5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундек-4-ен-4-карбонилхлорид (**29a**) использовали

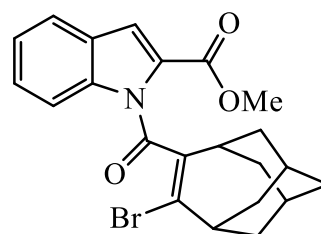
далее без дополнительной очистки. К раствору ацетофенона (3.92 г, 32.6 ммоль) и метиламина (5.08 г, 163.3 ммоль) в метаноле добавляли молекулярные сита и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Растворитель упаривали в вакууме. (*E*)-*N*-метил-1-фенилэтан-1-имин (**30**) использовали далее без дополнительной очистки. К раствору кетонимина (0.64 г, 4.8 ммоль) и триэтиламина (0.49 г, 4.8 ммоль) в бензоле (6 мл) при 5-8 °С в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор хлорангидрида **29a** (1.47 г, 4.8 ммоль) в бензоле (50 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа, затем осторожно кипятят с обратным холодильником при непрерывном перемешивании в течении 0.5 ч. После завершения реакции (контроль по ТСХ) добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором соли (3×15 мл). Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 6:1). Желтое масло. Выход: 0.59 г (40%). **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2910 (ср.), 1641 (с., C=O), 1624 (с.), 1369 (ср.), 1352 (ср.), 748 (о.с.), 694 (ср.). **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 $[M]^+$ (5), 307 (26), 306 (100), 278 (10), 253 (10), 145 (10), 118 (30), 103 (18), 91 (50), 77 (25). **Спектр ЯМР ^1H** (CDCl_3), δ , м. д.: 2.14-1.57 (м, 24H, 4CH, 10CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.29 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц, CH, 1-ый ротамер), 2.56 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, CH, 2-ой ротамер), 2.69 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH, 1-ый ротамер), 2.82 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, CH, 2-ой ротамер), 3.12 (с, 3H, CH₃, 1-ый ротамер), 3.24 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 5.28 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 5.58 (д, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, =CH₂, 1-ый ротамер), 5.63 (с, 1H, =CH₂, 2-ой ротамер), 7.44-7.32 (м, 10H, 10CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры). Вычислено для C₂₁H₂₄BrNO, %: C 65.29; H 6.26; N 3.63. Найдено, %: C 65.37; H 6.29; N 3.75.

Общая методика получения индолов **38a,b**

К раствору метил 1*H*-индол-2-карбоксилата (**37**) (1 экв.) в 10 мл ТГФ

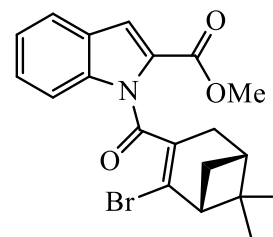
при 0 °С порциями добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле) (2 экв.). Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Далее при 0 °С по каплям добавляли соответствующий хлорангидрид (**29a,b**) в 10 мл ТГФ и смесь перемешивали при комнатной температуре до полного завершения реакции (контроль по ТСХ). После окончания реакции добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором соли (3×15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир / EtOAc 6:1).

Метил 1-(5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}] ундец-4-ен-4-карбонил)-1*H*-индол-2-карбоксилат (38a).



Получен из 0.39 г (2.21 ммоль) метил 1*H*-индол-2-карбоксилата (**37**) и 1.01 г (3.32 ммоль) 5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбонилхлорида (**29a**). Желтые кристаллы. Выход: 0.48 г (50%). Т. пл. 166-167 °С. **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 2912 (с.), 2846 (ср.), 1720 (о.с.), 1681 (с.), 1543 (ср.), 1438 (ср.), 1377 (ср.), 1307 (с.), 1211 (о.с.) 806 (сл.), 752 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 429/427 [M]⁺ (2), 348 (38), 255 (98), 253 (100), 145 (8), 149 (6), 91 (10). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.71-2.04 (м, 8H, 4CH₂), 2.13-2.21 (м, 4H, 2CH, CH₂), 2.79 (т, 1H, ³ J_{HH} = 6.2 Гц, CH), 2.95 (т, 1H, ³ J_{HH} = 5.8 Гц, CH), 3.93 (с, 3H, CH₃), 7.25-7.30 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.42-7.46 (м, 1H, CH_{аром}), 7.62 (д, 1H, ³ J_{HH} = 7.8 Гц, CH_{аром}), 8.11 (д, 1H, J_{HH} = 8.5 Гц, =CH). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 28.2 (2CH), 31.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 33.2 (CH₂), 35.5 (CH₂), 35.8 (CH₂), 37.2 (CH), 48.2 (CH), 52.7 (CH₃), 115.0 (=CH), 117.2 (CH_{аром}), 122.4 (CH_{аром}), 123.9 (CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 130.1 (C), 136.1 (C_{аром}), 138.4 (C_{аром}), 140.3 (C), 144.6 (C), 161.9 (C=O), 171.1 (CO₂Me). Вычислено для C₂₂H₂₂BrNO₃, %: C 61.69; H 5.18; N 3.27. Найдено, %: C 61.75; H 5.21; N 3.39.

Метил 1-((1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбонил)-1*H*-индол-2-карбоксилат (38b).



Получен из 1.78 г (10.22 ммоль) метил 1*H*-индол-2-карбоксилата (37) и 4.04 г (15.3 ммоль) (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбонилхлорида (29b). Выход: 1.52 г (37%). Т. пл. 155-156 °С. $[\alpha]_D^{20} = -69.9$ (с 1.0, CHCl₃). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 2943 (с.), 1716 (о.с.), 1678 (о.с.), 1612 (с.), 1543 (о.с.), 1435 (с.), 1261 (сл.), 921 (ср.), 748 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 404/402 [M]⁺ (2), 322 (20), 229 (20), 227 (21), 187 (52), 185 (54), 175 (100), 147 (20), 143 (86), 119 (64), 115 (45), 105 (35), 91 (55), 77 (42). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 0.97 (с, 3H, CH₃), 1.31 (с, 3H, CH₃), 1.37 (д, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц, CH), 2.27-2.31 (м, 1H, CH), 2.40-2.46 (м, 1H, CH₂), 2.52 (т, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, CH₂), 2.93 (д, 2H, ³ $J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, CH₂), 3.88 (с, 3H, CH₃), 7.25-7.32 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.43-7.47 (м, 1H, CH_{аром}), 7.63 (д, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH_{аром}), 8.10 (дд, 1H, ³ $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, ⁴ $J_{\text{HH}} = 0.7$ Гц, =CH). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 20.4 (CH₃), 25.7 (CH₃), 30.3 (CH₂), 34.7 (CH₂), 39.6 (CH), 41.9 (C), 52.6 (CH₃), 54.4 (CH), 114.9 (=CH), 117.5 (CH_{аром}), 122.4 (CH_{аром}), 123.9 (CH_{аром}), 127.4 (C_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 129.9 (C), 132.1 (C_{аром}), 132.7 (C), 138.1 (C), 161.9 (C=O), 169.0 (CO₂Me). Вычислено для C₂₀H₂₀BrNO₃, %: C, 59.71; H, 5.01; N, 3.48. Найдено, %: C, 59.79; H, 5.05; N, 3.59.

3.2.3 Синтез α,β -непредельных кетонов

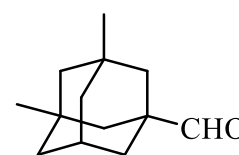
Общая методика синтеза адамантан-1-карбальдегидов 40a,b

К раствору оксалилхлорида (1.4 экв.) в CH₂Cl₂ добавляли по каплям через резиновую мембрану раствор ДМСО (2.9 экв.) в CH₂Cl₂ при -78 °С. Далее реакционную смесь перемешивали при -78 °С 30 мин и затем добавляли по каплям раствор соответствующего спирта ((3,5-диметиладамантан-1-ил)метанол или (3-гидроксиадамтан-1-ил)метанол) в

CH_2Cl_2 . После реакцию смесь перемешивали еще 30 мин при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Затем прибавляли через мембрану по каплям Et_3N (4.7 экв.) так, чтобы температура не превышала $-65\text{ }^\circ\text{C}$. После добавления Et_3N температуру повышали до $0\text{ }^\circ\text{C}$ и продолжали перемешивание в течение 2 ч, после чего реакцию смесь оставляли на ночь при $5\text{ }^\circ\text{C}$. Затем реакцию смесь разбавляли водой. Температуру повышали до комнатной, органический слой отделяли, а водный экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл), объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.

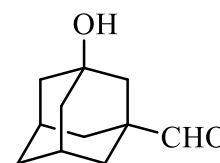
3,5-Диметиладамантан-1-карбальдегид (40a).

Получен из 1.33 г (6.84 ммоль) (3,5-диметиладамантан-1-ил)метанола. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 0-1%). Бесцветное масло. Выход: 0.92 г (70 %). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}},\%$):** 192 $[\text{M}]^+$ (5), 164 (12), 163 (100), 121 (7), 107 (67), 93 (12), 77 (5). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 0.82 (с, 6H, 2CH_3), 1.12-1.42 (м, 12H, 6CH_2), 2.02-2.05 (м, 1H, CH), 9.34 (с, 1H, CHO). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 30.4 (CH), 30.7 (CH_3), 30.8 (CH_3), 35.3 (CH_2), 38.8 (2C), 41.9 (CH_2), 42.8 (CH_2), 42.9 (CH_2), 43.6 (CH_2), 46.9 (C), 51.5 (CH_2), 205.7 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$, %: C 81.20; H 10.48. Найдено, %: C 81.28; H 10.51.



3-Гидроксиадамантан-1-карбальдегид (40b).

Получен из 1.80 г (9.80 ммоль) (3-гидроксиадамантан-1-ил)метанола. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 6:1). Белые кристаллы. Выход: 0.40 г (26 %). Т. пл. $210-212\text{ }^\circ\text{C}$. **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}},\%$):** 180 $[\text{M}]^+$ (6), 151 (100), 109 (6), 107 (12), 95 (32), 93 (40), 77 (11). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.56-1.82 (м, 13H, 5CH_2 , 2CH, OH), 2.30 (уш.с, CH_2), 9.34 (с, 1H, CHO). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 29.7 (2C), 34.7 (2CH_2), 35.0 (CH_2), 43.2 (CH_2), 44.3 (2CH_2),



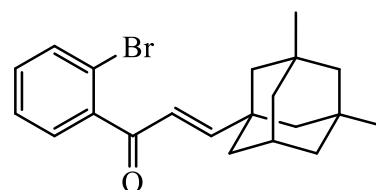
48.4 (C), 68.1 (C-OH), 204.2 (C=O). Вычислено для $C_{11}H_{16}O_2$, %: C 73.30; H 8.95. Найдено, %: C 73.38; H 8.99.

Общая методика синтеза непредельных кетонов (42a,b).

К раствору *o*-бромацетофенона (41) (1 экв.) и карбальдегида (40a,b) (1 экв.) в 96% EtOH при температуре 2-7 °C и интенсивном перемешивании добавляли по каплям в течение 30 мин раствор NaOH (2.8 экв.) в H_2O . После чего перемешивали 3 ч и оставляли на ночь. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (3×15 мл), объединяли и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией.

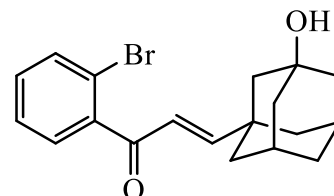
(E)-1-(2-Бромфенил)-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)проп-2-ен-1-он (42a).

Получен из 0.91 г (4.76 ммоль) 3,5-диметиладамантан-1-карбальдегида (40a). Продукт



очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 0-1%). Бесцветные кристаллы. Выход: 0.60 г (33 %). Т. пл. 61-62 °C. **Масс-спектр, m/z ($I_{отн},\%$):** 198 $[M]^+$ (30), 163 (100), 155 (30), 123 (7), 109 (5), 76 (15), 43 (18). **Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ , м. д.:** 0.69 (с, 6H, 2CH₃), 0.98-1.20 (м, 10H, 5CH_{2Ad}), 1.33 (д, 2H, $^3J_{HH} = 2.8$ Гц, CH_{2Ad}), 1.97-2.00 (м, 1H, CH_{Ad}), 6.16 (д, 1H, $^3J_{HH} = 16.0$ Гц, =CH), 6.37 (д, 1H, $^3J_{HH} = 16.0$ Гц, =CH), 7.11-7.23 (м, 3H, 3CH_{аром}), 7.45-7.48 (м, 1H, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.:** 29.1 (CH_{Ad}), 30.4 (2CH₃), 30.9 (2C_{Ad}), 38.0 (C_{Ad}), 39.4 (CH_{2Ad}), 42.7 (2CH_{2Ad}), 47.0 (2CH_{2Ad}), 50.6 (CH_{2Ad}), 119.2 (C-Br), 125.4 (CH_{аром}), 127.1 (CH_{аром}), 128.9 (CH_{аром}), 130.9 (=CH), 133.2 (CH_{аром}), 141.2 (C_{аром}), 161.4 (=CH), 195.8 (C=O). Вычислено для $C_{21}H_{25}BrO$, %: C 67.56; H 6.75. Найдено, %: C 67.62; H 6.78.

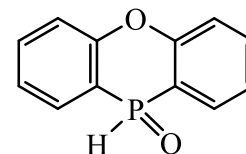
(E)-1-(2-Бромфенил)-3-(3-гидроксиadamantan-1-ил)проп-2-ен-1-он (42b). Получен из 0.38 г (2.11



ммоль) 3-гидроксиадамантан-1-карбальдегида (**40b**). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 5:1). Светло-желтое масло. Выход: 0.42 г (50 %). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 281 $[M]^+$ (22), 207 (28), 185 (92), 183 (100), 177 (26), 177 (28), 157 (15), 145 (10), 105 (20), 95 (32), 77 (29), 55 (12). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.49-1.67 (м, 12H, 6CH_{2Ad}), 1.72 (уш. с, OH), 2.18-2.21 (м, 2H, 2CH), 6.26 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Гц, =CH), 6.46 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.4$ Гц, =CH), 7.21-7.32 (м, 3H, 3CH_{аром}), 7.52 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 30.3 (2CH_{Ad}), 35.1 (CH_{2Ad}), 39.7 (2CH_{2Ad}), 44.4 (2CH_{2Ad}), 48.3 (CH_{2Ad}), 68.4 (2C_{Ad}), 119.4 (C-Br), 125.7 (CH_{аром}), 127.3 (CH_{аром}), 129.2 (CH_{аром}), 131.3 (=CH), 133.4 (CH_{аром}), 141.1 (C_{аром}), 159.6 (=CH), 195.7 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₁BrO₂, %: C 63.17; H 5.86. Найдено, %: C 63.21; H 5.89.

3.2.4 Синтез 10H-Феноксафосфинин-10-оксида (**49c**) и амидов **48a,b**

10H-Феноксафосфинин-10-оксид (49c**).** В круглодонную колбу помещали хлорид алюминия (7.90 г, 59.2 ммоль), дифениловый эфир (7.87 г, 46.2 ммоль) и хлорид фосфора(III) (25.4 г, 185.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 22 часов, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтрального значения pH. Полученный осадок кипятили в хлороформе с насадкой Дина-Старка в течение 2 ч, отфильтровывали от нерастворившейся части, растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – CHCl₃). Желтые кристаллы. Выход: 1.70 г (17%). Т. пл. 78-80 °С. **ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$:** 3444 (сл.), 3059 (сл.), 2328 (сл., P-H), 1595 (ср.), 1581 (ср.), 1429 (о.с.), 1323 (ср.), 1269 (с., P=O), 1190 (с.), 1155 (с.), 1085 (с.), 883 (с.), 750 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 216 $[M]^+$ (80), 215 (100), 199 (25), 169 (40), 168 (50), 139 (34), 115 (10). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:**



7.25-7.33 (м, 4H), 7.59-7.63 (м, 2H), 7.92-7.99 (м, 2H), 8.57 (д, 1H, $^1J_{HP} = 520.8$ Гц, PH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 112.9 (д, $J_{CP} = 100.5$ Гц, C), 118.7 (д, $J_{CP} = 5.7$ Гц, CH), 124.3 (д, $J_{CP} = 9.6$ Гц, CH), 132.1 (д, $J_{CP} = 4.7$ Гц, CH), 134.7 (д, $J_{CP} = 3.0$ Гц, CH), 155.3 (д, $J_{CP} = 3.0$ Гц, C). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м. д.: -14.95. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{P}$, %: C, 66.63; H, 4.19. Найдено, %: C, 66.67; H, 4.20.

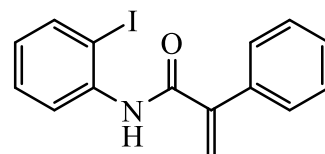
Общая методика синтеза амидов (47a,b).

К раствору *o*-иоданилина (45) (13.5 ммоль) и триэтиламина (20.2 ммоль) в 35 мл CH_2Cl_2 при 0 °C по каплям добавляли раствор хлорангидрида (46a,b) (13.5 ммоль) в 35 мл CH_2Cl_2 . Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции (контроль по ТСХ) добавляли воду. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором соли (3×15 мл). Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 95:5).

N-(2-Иодофенил)-2-фенилакриламид (47a).

Получен из 2.95 г (13.50 ммоль) *o*-иоданилина (45).

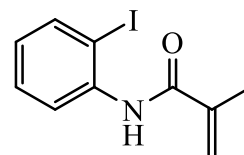
Желтые кристаллы. Выход: 3.00 г (64%). Т. пл. 56-57



°C. Спектр ИК, cm^{-1} : 3346 (сл.), 1681 (с.), 1581 (с.), 1504 (о.с.), 1429 (о.с.), 1288 (с.), 1176 (ср.), 1010 (ср.), 929 (ср.), 746 (о.с.), 700 (о.с.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 5.74 (д, 1H, $J_{HH} = 1.2$ Гц, $=\text{CH}_2$), 6.41 (д, 1H, $J_{HH} = 1.2$ Гц, $=\text{CH}_2$), 6.82 (тд, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.35 (тд, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.41-7.49 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.71 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.81 (уш. с, 1H, NH), 8.42 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 89.7 (C), 121.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.5 (CH_2), 126.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 145.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.0 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{INO}$, %: C, 51.60; H, 3.46; N, 4.01.

Найдено, %: C, 51.66; H, 3.49; N, 4.12.

***N*-(2-Иодофенил)-метакриламид (47b).** Получен из 2.51 г (11.46 ммоль) *o*-иоданилина (45). Желтые кристаллы. Выход: 3.06 г (93%). Т. пл. 42-43 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3388

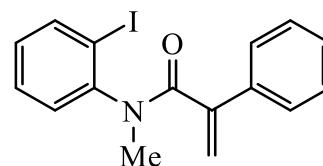


(сл.), 1680 (с.), 1581 (с.), 1504 (о.с.), 1429 (о.с.), 1301(с.), 1288 (с.), 1157 (ср.), 1043 (ср.), 1010 (ср.), 923 (ср.), 746 (о.с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.10 (с, 3H, CH₃), 5.51 (с, 1H, =CH₂), 5.95 (с, 1H, =CH₂), 6.82 (тд, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, ⁴J_{HH} = 0.8 Гц, CH_{аром}), 7.33 (тд, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, ⁴J_{HH} = 0.4 Гц, CH_{аром}), 7.75 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, CH_{аром}), 7.94 (уш. с, 1H, NH), 8.23 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Гц, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.8 (CH₃), 90.1 (C), 121.2 (CH₂), 121.7 (CH_{аром}), 126.0 (CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 138.2 (C_{аром}), 138.8 (CH_{аром}), 140.4 (C_{аром}), 166.2 (C=O). Вычислено для C₁₀H₁₀INO, %: C, 41.84; H, 3.51; N, 4.88. Найдено, %: C, 41.90; H, 3.55; N, 4.97.

Общая методика синтеза амидов (48a,b).

К раствору полученного амида (47a,b) в ТГФ добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1.3 экв.) при 0 °С. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Далее при 0 °С по каплям добавляли иодметан (3 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре до полного завершения реакции (контроль по ТСХ). После окончания реакции добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором соли (3×15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 4:1).

***N*-(2-Иодфенил)-*N*-метил-2-фенилакриламид (48a).** Получен из 1.25 г (3.57 ммоль) *N*-(2-иодофенил)-2-фенилакриламида (47a). Желтые кристаллы. Выход:

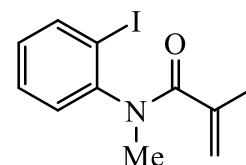


1.00 г (77%). Т. пл. 60-62 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 2924 (сл.), 1645 (о.с.), 1467

(с.), 1367 (с.), 1018 (с.), 759 (о.с.), 705 (о.с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 3.28 (с, 3H, CH_3), 5.33 (д, 1H, $J_{\text{HH}} = 0.6$ Гц, $=\text{CH}_2$), 5.61 (д, 1H, $J_{\text{HH}} = 0.6$ Гц, $=\text{CH}_2$), 6.74 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.85 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.01 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.06-7.20 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.72 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 36.4 (CH_3), 99.3 (C), 117.5 (CH_2), 126.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 139.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 145.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}$, %: C, 52.91; H, 3.89; N, 3.86. Найдено, %: C, 52.99; H, 3.94; N, 3.94.

***N*-(2-Иодфенил)-*N*-метилметакриламид (48b).**

Получен из 1.53 г (5.32 ммоль) *N*-(2-иодофенил)-метакриламида (47b). Желтые кристаллы. Выход: 1.20 г



(75%). Т. пл. 68-69 °С. **Спектр ИК, cm^{-1} :** 2943 (сл.), 2918 (сл.), 1647 (ср.), 1471 (ср.), 1452 (ср.), 1435 (ср.), 1377 (ср.), 1361 (с.), 1234 (ср.), 1112 (ср.), 1020 (с.), 916 (о.с.), 767 (о.с.), 723 (ср.), 596 (ср.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 1.79 (с, 3H, CH_3), 3.20 (с, 3H, CH_3), 4.94 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.01 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 6.97 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.14 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.32 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.83 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 20.6 (CH_3), 36.9 (CH_3), 99.2 (C), 119.0 (CH_2), 126.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 140.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 146.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 171.8 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}$, %: C, 43.88; H, 4.02; N, 4.65. Найдено, %: C, 43.92; H, 4.06; N, 4.76.

3.3 Синтез рацемических и энантиомерно обогащенных карбо- и гетероциклических соединений

3.3.1 Синтез индолинов

Общая методика синтеза рацемических индолинов

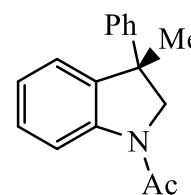
В ампулу, заполненную аргоном, помещали 10 мольн.% Pd(OAc)₂, 20 мольн.% Ph₃P, соответствующий 2-фенилаллилацетамид **7a-i**, формиат натрия (1.3 экв.) и 2 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре 100 °С, разбавляли 10 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 8:1).

Общая методика синтеза нерацемических индолинов

В ампулу, заполненную аргоном, помещали соответствующий 2-фенилаллилацетамид **7a-i** (1 экв.), ((1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-бис(4-фторбензил)циклогексан-1,2-диамин-κ²-*N,N'*)дихлоропалладий(II) ([PdCl₂**L5**]) (10 мольн.%), (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-бис(4-фторбензил)циклогексан-1,2-диамин (**L5**) (10 мольн.%), формиат натрия (2 экв.), ацетат натрия (2.5 экв.) и 15-краун-5 (10 мольн.%). Добавляли 1.5 мл ДМФА. Ампулу запаивали. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 ч при 80 °С, а затем в течение 30 ч при 100 °С. Затем ампулу вскрывали. Содержимое выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме, вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 20:1).

(*S*)-1-(3-Метил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-он (**8a**).

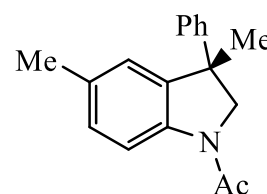
Получен из 150 мг (0.45 ммоль) *N*-(2-фенилаллил)-*N*-(2-бромфенил)ацетамида (**7a**). Бесцветные кристаллы. Выход: 76 мг (66%). Т. пл. 81-83 °С. [α]_D²⁰ = +27.6 (с 1.0, CHCl₃). Анализ



ВЭЖХ (Chiralpak AD-3R, H₂O/MeCN, 0.25 мл/мин, λ = 210, 235 нм), t_R = 17.0 мин (*S*)-изомер, t_R = 18.2 мин (*R*)-изомер (80% *ee*). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3059 (сл.), 3032 (сл.), 2968 (сл.), 2881 (сл.), 1654 (с., C=O), 1596 (ср.), 1479 (с.), 1458 (ср.), 1444 (ср.), 1396 (с.), 1355 (ср.), 1336 (ср.), 1282 (ср.), 1242 (сл.), 1132 (сл.), 1099 (сл.), 1058 (сл.), 1024 (ср.), 763 (с.), 752 (с.). Масс-спектр

(ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 $[M]^+$ (22), 206 (15), 194 (100), 165 (25), 130 (15), 91 (10). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.77 (с, 3H, CH_3), 2.18 (с, 3H, CH_3), 4.03 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Гц, CH_2), 4.15 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Гц, CH_2), 6.97-7.07 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.23-7.30 (м, 6H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.27 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.3 (CH_3), 27.2 (CH_3), 48.0 (C), 65.9 (CH_2), 117.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 139.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.7 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$, %: C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57. Найдено, %: C, 81.43; H, 6.89; N, 5.64.

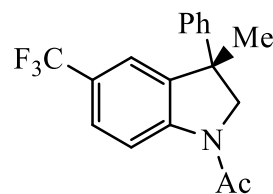
(S)-1-(3,5-Диметил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-он (8b). Получен из 150 мг (0.44 ммоль) *N*-(2-бром-4-метилфенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамида (7с). Бесцветное масло. Выход: 54 мг (46%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.2$ (с 1.0, CHCl_3).



Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 95/5, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210$, 235 нм; $t_{\text{R}} = 14.3$ мин (*R*)-изомер, $t_{\text{R}} = 16.7$ мин (*S*)-изомер (72% *ee*). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3057 (сл.), 3022 (сл.), 2964 (сл.), 2924 (сл.), 2872 (сл.), 1658 (с., $\text{C}=\text{O}$), 1610 (сл.), 1487 (с.), 1427 (ср.), 1392 (с.), 1354 (ср.), 1334 (ср.), 1276 (ср.), 1136 (сл.), 1028 (ср.), 819 (ср.), 767 (ср.), 700 (с.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265 $[M]^+$ (37), 208 (100), 193 (20), 178 (10), 165 (10), 144 (10), 115 (5), 91 (15). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.74 (с, 3H, CH_3 , 1-ый ротамер), 1.79 (с, 3H, CH_3 , 2-ой ротамер), 2.19 (с, 3H, CH_3 , 2-ой ротамер), 2.29-2.33 (м, 6H, 2CH_3 , 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.46 (с, 3H, CH_3 , 1-ый ротамер), 4.04 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ Гц, CH_2 , 2-ой ротамер), 4.11-4.17 (м, 2H, 2CH_2 , 1-ый и 2-ой ротамеры), 4.37 (д, 1H, CH_2 , 1-ый ротамер), 6.08 (уш. с, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 2-ой ротамер), 6.90 (уш. с, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый ротамер), 7.09 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.24-7.36 (м, 10H, $10\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый и 2-ой ротамеры), 8.18 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 2-ой ротамер). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.8 (CH_3 , 1-ый ротамер), 21.0 (CH_3 , 2-ой ротамер), 24.1 (CH_3 , 2-ой ротамер), 24.3 (CH_3 , 1-ый ротамер), 26.8 (CH_3 , 1-ый ротамер), 26.9

(CH₃, 2-ой ротамер), 46.2 (C, 1-ый ротамер), 47.6 (C, 2-ой ротамер), 64.2 (CH₂, 1-ый ротамер), 65.9 (CH₂, 2-ой ротамер), 113.8 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 116.6 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 124.2 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 125.7 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 126.3 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 126.4 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 126.6 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.2 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.3 (CH_{аром}, 1-ый ротамер), 128.4 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 128.6 (CH_{аром}, 2-ой ротамер), 133.3 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 133.6 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 138.7 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 139.5 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 139.9 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 141.8 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 146.5 (C_{аром}, 1-ый ротамер), 146.7 (C_{аром}, 2-ой ротамер), 168.0 (C=O, 1-ый ротамер), 168.1 (C=O, 2-ой ротамер). Вычислено для C₁₈H₁₉NO, %: C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28. Найдено, %: C, 81.51; H, 7.25; N, 5.36.

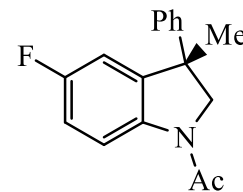
(S)-1-(3-метил-3-фенил-5-(трифторметил)индолин-1-ил)этан-1-он (8с). Получен из 150 мг (0.38 ммоль) *N*-(2-бром-4-(трифторметил)фенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамида (**7d**). Бесцветное масло. Выход: 76 мг



(63%). $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (с 1.0, CHCl₃). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 95/5, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210, 235$ нм; $t_R = 8.8$ мин (*S*)-изомер, $t_R = 10.3$ мин (*R*)-изомер (49% *ee*). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 3028 (сл.), 2968 (сл.), 1674 (ср., C=O), 1614 (ср.), 1492 (ср.), 1456 (сл.), 1438 (ср.), 1392 (с.), 1332 (с.), 1317 (с.), 1273 (ср.), 1238 (ср.), 1159 (ср.), 1111 (с.), 1064 (с.), 1029 (сл.), 923 (сл.), 896 (сл.), 837 (ср.), 767 (ср.), 756 (сл.), 717 (сл.), 700 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %):** 319 [M]⁺ (37), 276 (10), 262 (100), 200 (8), 198 (10), 193 (8), 91 (5). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.81 (с, 3H, CH₃), 2.23 (с, 3H, CH₃), 4.11 (д, 1H, $^2J_{HH} = 10.3$ Гц, CH₂), 4.24 (д, 1H, $^2J_{HH} = 10.3$ Гц, CH₂), 7.37-7.23 (м, 5H, 5CH_{аром}), 7.56-7.53 (м, 1H, CH_{аром}), 8.39 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 24.2 (CH₃), 27.1 (CH₃), 47.8 (C), 66.1 (CH₂), 116.8 (CH_{аром}), 120.9 (м, $^3J_{CF} = 2.8$ Гц, CH_{аром}), 124.2 (к, $^1J_{CF} = 272.2$ Гц, CF₃), 125.8 (CH_{аром}), 125.9 (к, $^2J_{CF} = 31.6$ Гц, C_{аром}), 126.2 (2CH_{аром}), 127.1 (CH_{аром}), 128.7 (2CH_{аром}), 140.1 (C_{аром}), 144.9 (C_{аром}), 145.7 (C_{аром}), 169.1 (C=O).

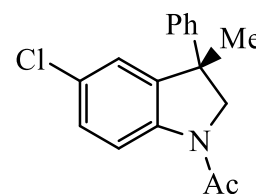
Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3) δ , м.д.: -61.3. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$, %: С, 67.70; Н, 5.05; N, 4.39. Найдено, %: С, 67.79; Н, 5.09; N, 4.50.

(S)-1-(5-Фтор-3-метил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-он (8d). Получен из 150 мг (0.43 ммоль) *N*-(2-бром-4-фторфенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамида (**7e**). Бесцветное масло. Выход: 57 мг (49%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.2$ (с 1.0, CHCl_3).



Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3R, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 0.25 мл/мин, $\lambda = 210, 235$ нм), $t_{\text{R}} = 18.1$ мин (*S*)-изомер, $t_{\text{R}} = 19.8$ мин (*R*)-изомер (71% *ee*). **ИК-спектр, ν , cm^{-1} :** 3057 (сл.), 3026 (сл.), 2968 (сл.), 2929 (сл.), 2875 (сл.), 1660 (с., $\text{C}=\text{O}$), 1604 (ср.), 1481 (с.), 1444 (ср.), 1396 (с.), 1355 (ср.), 1334 (ср.), 1317 (ср.), 1253 (ср.), 1184 (ср.), 1132 (сл.), 1028 (ср.), 937 (ср.), 885 (сл.), 866 (ср.), 819 (ср.), 767 (ср.), 736 (сл.), 700 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 269 $[\text{M}]^+$ (58), 227 (20), 212 (100), 183 (8), 165 (5), 148 (8), 91 (6). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.76 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3), 4.05 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Гц, CH_2), 4.18 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Гц, CH_2), 6.67 (дд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.94 (тд, 1H, $^3J_{\text{HF}} = 8.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.29 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.25 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HF}} = 4.9$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 23.9 (CH_3), 26.8 (CH_3), 47.8 (C), 65.9 (CH_2), 110.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 23.9$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 114.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 23.0$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 117.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 141.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Гц, $\text{C}_{\text{аром}}$), 145.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.5 (д, $^1J_{\text{CF}} = 243.2$ Гц, $\text{C}_{\text{аром}}$), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$). **Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3) δ , м.д.:** -118.1. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}$, %: С, 75.82; Н, 5.99; N, 5.20. Найдено, %: С, 72.86; Н, 6.01; N, 5.29.

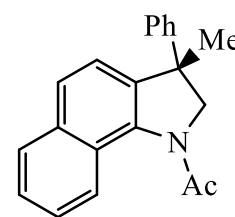
(S)-1-(5-Хлор-3-метил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-он (8e). Получен из 150 мг (0.41 ммоль) *N*-(2-бром-4-хлорфенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамида (**7f**). Бесцветное масло. Выход: 84 мг (71%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.3$ (с 1.0, CHCl_3).



Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3R, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 0.25 мл/мин, $\lambda = 210, 235$ нм), $t_{\text{R}} = 21.8$ мин (*S*)-изомер, $t_{\text{R}} = 24.4$ мин (*R*)-изомер (67% *ee*). **ИК-спектр, ν , cm^{-1} :**

3057 (сл.), 3026 (сл.), 2964 (сл.), 2026 (сл.), 1662 (с., C=O), 1591 (сл.), 1475 (с.), 1423 (сл.), 1388 (с.), 1354 (ср.), 1332 (с.), 1255 (ср.), 1170 (сл.), 1091 (сл.), 1028 (ср.), 920 (сл.), 875 (сл.), 821 (с.), 767 (с.), 740 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 285 $[M]^+$ (75), 243 (30), 230 (30), 228 (100), 193 (42), 165 (10), 131 (4), 91 (8). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.76 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3), 4.04 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Гц, CH_2), 4.17 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.3$ Гц, CH_2), 6.92 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.20-7.35 (м, 6H, $6\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.22 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 24.0 (CH_3), 26.9 (CH_3), 47.8 (C), 65.9 (CH_2), 117.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 141.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.5 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$, %: C, 71.45; H, 5.64; N, 4.90. Найдено, %: C, 71.51; H, 5.68; N, 4.99.

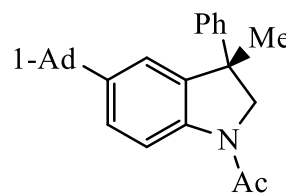
(S)-1-(3-Метил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[g]-индол-1-ил)этан-1-он (8f). Получен из 150 мг (0.39 ммоль) *N*-(2-бромнфталиин-1-ил)-*N*-(2-фенилаллил)-ацетамида (**7g**). Бесцветные кристаллы. Выход: 135мг (81%). Т. пл. 102-104



°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.8$ (с 1.0, CHCl_3). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3R, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 0.25 мл/мин, $\lambda = 210, 235$ нм), $t_{\text{R}} = 17.7$ мин (*S*)-изомер, $t_{\text{R}} = 19.3$ мин (*R*)-изомер (15% *ee*). **ИК-спектр, ν , cm^{-1} :** 3053 (сл.), 3022 (сл.), 2964 (сл.), 2927 (сл.), 2873 (сл.), 1662 (с., C=O), 1390 (с.), 1373 (с.), 1340 (ср.), 1263 (сл.), 1232 (сл.), 1211 (сл.), 1190 (сл.), 1028 (сл.), 912 (сл.), 813 (ср.), 761 (ср.), 744 (ср.), 734 (ср.), 700 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 301 $[M]^+$ (58), 245 (16), 244 (100), 215 (6), 182 (6), 167 (6), 91 (4). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.82 (с, 3H, CH_3), 2.24 (с, 3H, CH_3), 4.08-4.56 (м, 2H, CH_2), 7.20-7.37 (м, 6H, $6\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.47-7.59 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.75 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.85-8.03 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 24.0 (CH_3), 24.7 (CH_3), 49.5 (C), 67.9 (CH_2), 121.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 133.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$, %: C, 83.69; H,

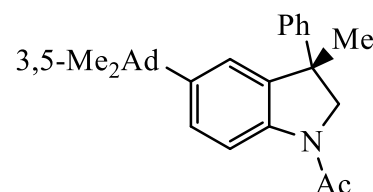
6.35; N, 4.65. Найдено, %: C, 83.76; H, 6.39; N, 4.76.

(S)-1-(5-(Адамантан-1-ил)-3-метил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-он (8g). Получен из 200 мг (0.43 ммоль) *N*-(4-адамантан-1-ил)-2-бромфенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамида (**7h**). Бесцветные кристаллы.



Выход: 135 мг (81%, 67% *ee*). Продукт энантиомерно обогащали перекристаллизацией из этанола (2 раза). Т. пл. 158-160 °С. $[\alpha]_D^{20} = -100.2$ (с 1.0, CHCl₃). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 95/5, 1.2 мл/мин, $\lambda = 230, 254$ нм; $t_R = 11.9$ мин (*S*)-изомер, $t_R = 14.7$ мин (*R*)-изомер (99% *ee*). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 3053 (сл.), 2995 (сл.), 2899(ср.), 2845 (сл.), 1660 (с., C=O), 1489 (ср.), 1448 (сл.), 1435 (сл.), 1392 (ср.), 1338 (сл.), 1284 (сл.), 1213 (сл.), 1012 (сл.), 977 (сл.), 854 (сл.), 810 (сл.), 783 (сл.), 771 (сл.), 704 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %):** 386 $[M]^+$ (100), 344 (12), 328 (65), 281 (20), 207 (65), 135 (100), 107 (14), 93 (20), 79 (35). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.69-1.78 (м, 18H, 6CH_{2Ad}, 2CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.84-1.86 (м, 12H, 6CH_{2Ad}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.06 (уш. с, 6H, 6CH_{Ad}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.16 (с, 3H, CH₃, 1-ый ротамер), 2.44 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 4.02 (д, 1H, $^2J_{HH} = 10.3$ Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.09-4.13 (д, 2H, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 4.35 (д, 1H, $^2J_{HH} = 11.9$ Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 7.00 (д, 1H, $^4J_{HH} = 1.8$ Гц, CH_{аром}, 1-ый ротамер), 7.09-7.15 (м, 2H, 2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 7.22-7.33 (м, 12H, 12CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамер), 8.19 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц, CH_{аром}, 1-ый ротамер). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 24.0 (CH₃), 27.1 (CH₃), 28.8 (3CH_{Ad}), 35.9 (C_{Ad}), 36.6 (3CH_{2Ad}), 43.2 (3CH_{2Ad}), 48.1 (C), 66.0 (CH₂), 116.3 (CH_{аром}), 120.2 (CH_{аром}), 124.5 (CH_{аром}), 126.3 (2CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 128.4 (2CH_{аром}), 138.7 (C_{аром}), 140.0 (C_{аром}), 146.9 (C_{аром}), 147.6 (C_{аром}), 168.1 (C=O). Вычислено для C₂₇H₃₁NO, %: C, 84.11; H, 8.10; N, 3.63. Найдено, %: C, 84.17; H, 8.14; N, 3.71.

(S)-1-(5-(3,5-Диметиладамантан-1-ил))-3-метил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-он (8h).



Получен из 150 мг (0.31 ммоль) *N*-(4-(3,5-диметиладамантан-1-ил)-2-бромфенил)-*N*-(2-фенил-аллил)ацетамида (**7i**). Бесцветные кристаллы. Выход: 58 мг (46%). Т. пл. 59-62 °С. $[\alpha]_D^{20} = -80.0$ (с 1.0, CHCl₃). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 95/5, 1.2 мл/мин, $\lambda = 230, 254$ нм; $t_R = 9.4$ мин (*S*)-изомер, $t_R = 10.0$ мин (*R*)-изомер (72% *ee*). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3057 (сл.), 3028 (сл.), 2941 (сл.), 2893 (ср.), 2860 (сл.), 2839 (сл.), 1662 (с., C=O), 1606 (сл.), 1489 (с.), 1452 (ср.), 1444 (ср.), 1431 (ср.), 1392 (с.), 1355 (ср.), 1290 (сл.), 1267 (сл.), 1257 (сл.), 1136 (сл.), 1029 (сл.), 831 (сл.), 765 (ср.), 752 (сл.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 413 [M]⁺ (100), 356 (40), 163 (20), 107 (20), 91 (5). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.87 (м, 12H, 2CH₃, 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.18 (м, 4H, 2CH_{2Ad}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.34-1.52 (м, 16H, 8CH_{2Ad}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.69-1.80 (м, 10H, 2CH₃, 2CH_{2Ad}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.14-2.16 (м, 5H, CH₃, 2CH_{Ad}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 2.45 (с, 3H, CH₃, 2-ой ротамер), 4.02 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 10.3 Гц, CH₂, 1-ый ротамер), 4.08-4.13 (м, 2H, 2CH₂, 1-ый и 2-ой ротамеры), 4.35 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 11.9 Гц, CH₂, 2-ой ротамер), 7.00 (д, 1H, ⁴*J*_{HH} = 1.8 Гц, CH_{аром}, 1-ый ротамер), 7.10-7.15 (м, 2H, 2CH_{аром}, 2-ой ротамер), 7.23-7.35 (м, 12H, 12CH_{аром}, 1-ый и 2-ой ротамеры), 8.19 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.5 Гц, CH_{аром}, 1-ый ротамер). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 24.0 (CH₃), 27.1 (CH₃), 29.9 (CH_{Ad}), 30.7 (2CH₃), 31.5 (2C_{Ad}), 37.8 (C_{Ad}), 41.8 (CH_{2Ad}), 42.9 (2CH_{2Ad}), 48.1 (C), 49.6 (2CH_{2Ad}), 50.8 (CH_{2Ad}), 66.0 (CH₂), 116.4 (CH_{аром}), 120.2 (CH_{аром}), 124.7 (CH_{аром}), 126.4 (2CH_{аром}), 126.6 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 138.7 (C_{аром}), 147.0 (C_{аром}), 168.1 (C=O). Вычислено для C₂₉H₃₅NO, %: C, 84.22; H, 8.53; N, 3.39. Найдено, %: C, 84.29; H, 8.56; N, 3.48.

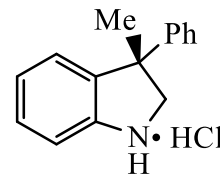
Общая методика удаления защитной группы.

К раствору соответствующего индолина **8a-h** в метаноле добавляли HCl_(к) (3.5 экв.), реакционную массу нагревали при умеренном кипении в течение 12 ч. Метанол и соляную кислоту упаривали в вакууме и получали

соответствующий гидрохлорид.

(S)-3-Метил-3-фенилиндолина гидрохлорид (11a).

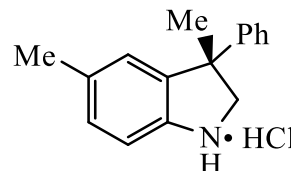
Получен из 56 мг (0.22 ммоль) (S)-1-(3-метил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-она (**8a**). Выход: 50 мг (91%). Т. пл. 66-68 °С. $[\alpha]_D^{20}$



= -12.3 (с 1.0, CHCl₃). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 3425 (ср.), 2823 (с.), 2615 (с.), 2507 (с.), 1489 (ср.), 1462 (ср.), 759 (с.), 702 (с.). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.87 (с, 3H, CH₃), 3.98 (уш. с, 2H, CH₂), 7.09-7.74 (м, 9H, 9CH_{аром}), 11.83 (уш. с, NH₂⁺). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 26.8 (CH₃), 50.1 (C), 60.4 (CH₂), 120.5 (CH_{аром}), 125.0 (CH_{аром}), 126.8 (2CH_{аром}), 127.4 (CH_{аром}), 128.7 (2CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 130.1 (CH_{аром}), 135.3 (C_{аром}), 143.5 (C_{аром}), 143.8 (C_{аром}). Вычислено для C₁₅H₁₆N⁺, %: C, 85.67; H, 7.67; N, 6.66. Найдено, %: C, 85.74; H, 7.71; N, 6.75.

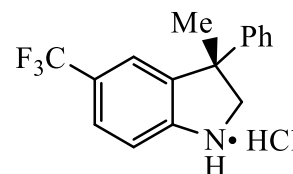
(S)-3,5-Диметил-3-фенилиндолина гидрохлорид (11b).

Получен из 34 мг (0.13 ммоль) (S)-1-(3,5-диметил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-она (**8b**). Бесцветные



кристаллы. Выход: 31 мг (93%). Т. пл. 200-203 °С. $[\alpha]_D^{20}$ = -28.0 (с 1.0, CHCl₃). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 3417 (ср.), 2827 (ср.), 2569 (с.), 2495 (с.), 1496 (с.), 1446 (сл.), 767 (ср.), 702 (с.). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.85 (с, 3H, CH₃), 2.33 (с, 3H, CH₃), 3.94 (уш. с, 2H, CH₂), 6.86 (с, 1H, CH_{аром}), 7.37-7.18 (м, 6H, 6CH_{аром}), 7.58 (м, 1H, CH_{аром}), 11.94 (уш. с, NH₂⁺). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 21.3 (CH₃), 26.6 (CH₃), 50.0 (C), 60.4 (CH₂), 119.8 (CH_{аром}), 125.3 (CH_{аром}), 126.8 (2CH_{аром}), 127.3 (CH_{аром}), 128.7 (2CH_{аром}), 129.7 (CH_{аром}), 132.8 (C_{аром}), 140.4 (C_{аром}), 143.6 (C_{аром}), 143.8 (C_{аром}). Вычислено для C₁₆H₁₈N⁺, %: C, 85.67; H, 8.09; N, 6.24. Найдено, %: C, 85.73; H, 8.21; N, 6.32.

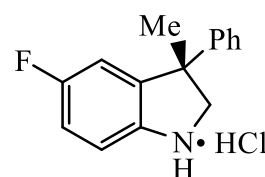
(S)-3-Метил-3-фенил-5-(трифторметил)индолина гидрохлорид (11c). Получен из 74 мг (0.23 ммоль) (S)-1-(3-метил-3-фенил-5-(трифторметил)индолин-1-ил)этан-1-



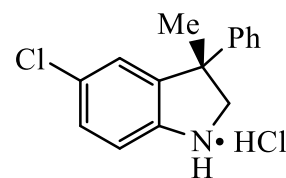
она (**8c**). Бесцветные кристаллы. Выход: 67 мг (92%). Т. пл. 175-177 °С. $[\alpha]_D^{20}$ = -9.6 (с 1.0, CHCl₃). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 3410 (ср.), 2850 (ср.), 2580 (ср.), 2465

(ср.), 1496 (ср.), 1384 (ср.), 1330 (с.), 1168 (с.), 1130 (с.), 763 (ср.), 702 (ср.).
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.90 (с, 3H, CH_3), 4.04 (с, 2H, CH_2), 7.37-7.27 (м, 6H, $6\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.79 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 11.94 (уш. с, NH_2^+). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 26.7 (CH_3), 50.3 (C), 60.7 (CH_2), 121.4 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 123.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 272.7$ Гц, CF_3), 126.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 33.2$ Гц, $\text{C}_{\text{аром}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.:** -62.2. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}^+$, %: C, 69.05; H, 5.43; N, 5.03. Найдено, %: C, 69.09; H, 5.47; N, 5.11.

(S)-5-Фтор-3-метил-3-фенилиндolina гидрохлорид (11e). Получен из 57 мг (0.21 ммоль) (S)-1-(5-фтор-3-метил-3-фенилиндоллин-1-ил)этан-1-она (**8d**). Бесцветные кристаллы. Выход: 51 мг (91%). Т. пл. 120-123 °С. **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3429 (ср.), 2850 (ср.), 2619 (ср.), 2503 (ср.), 1489 (с.), 1442 (ср.), 1273 (ср.), 1172 (ср.), 867 (сл.), 763 (ср.), 702 (ср.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.87 (с, 3H, CH_3), 3.99 (с, 2H, CH_2), 6.76 (д, 1H, $^2J_{\text{HF}} = 7.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.09 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.28-7.36 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.70 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 10.91 (уш. с, NH_2^+). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 26.6 (CH_3), 50.5 (C), 61.0 (CH_2), 112.34 (д, $^3J_{\text{CF}} = 24.0$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 116.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 24.0$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 121.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.5 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ Гц, $\text{C}_{\text{аром}}$), 163.7 (д, $^1J_{\text{CF}} = 242$ Гц, $\text{C}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.:** -99.0. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}^+$, %: C, 78.92; H, 6.62; N, 6.14. Найдено, %: C, 79.00; H, 6.66; N, 6.22.



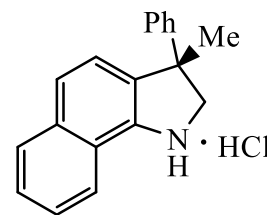
(S)-5-Хлор-3-метил-3-фенилиндolina гидрохлорид (11e). Получен из 72 мг (0.252 ммоль) (S)-1-(5-хлор-3-метил-3-фенилиндоллин-1-ил)этан-1-она (**8e**). Бесцветные кристаллы. Выход: 67 мг (95%). Т. пл. 78-80 °С. **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 3410 (ср.), 2850 (ср.), 2600 (с.), 2503 (с.), 1473 (с.), 1443 (ср.), 1381 (ср.), 1161 (ср.), 1095 (ср.), 879 (сл.), 763 (ср.), 698 (с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.85



(с, 3H, CH₃), 3.96 (уш. с, 2H, CH₂), 7.04 (с, 1H, CH_{аром}), 7.27-7.45 (м, 6H, 6CH_{аром}), 7.66 (м, 1H, CH_{аром}), 10.77 (уш. с, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 26.5 (CH₃), 50.3 (C), 60.7 (CH₂), 121.3 (CH_{аром}), 125.3 (CH_{аром}), 126.7 (2CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 128.9 (2CH_{аром}), 129.2 (CH_{аром}), 134.2 (C_{аром}), 135.8 (C_{аром}), 142.7 (C_{аром}), 145.8 (C_{аром}). Вычислено для C₁₅H₁₅ClN⁺, %: C, 73.61; H, 6.18; N, 5.72. Найдено, %: C, 73.69; H, 6.22; N, 5.80.

(S)-3-метил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-

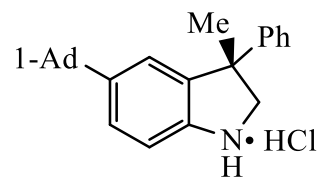
бензо[*g*]индола гидрохлорид (11f). Получен из 25 мг (0.083 ммоль) (S)-1-(3-Метил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[*g*]-индол-1-ил)этан-1-она (8f). Бесцветные



кристаллы. Выход: 24 мг (89%). Т. пл. 132-134 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3425 (ср.), 2846 (ср.), 2603 (с.), 2507 (с.), 1496 (ср.), 1446 (ср.), 1404 (ср.), 1381 (ср.), 817 (ср.), 759 (с.), 702 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.92 (с, 3H, CH₃), 4.15 (уш. с, 2H, CH₂), 7.10 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, CH_{аром}), 7.25-7.32 (м, 6H, 6CH_{аром}), 7.57-7.66 (м, 1H, CH_{аром}), 7.86-7.90 (м, 2H, 2CH_{аром}), 8.51 (уш. с, 1H, CH_{аром}), 12.61 (уш. с, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 26.9 (CH₃), 51.0 (C), 60.6 (CH₂), 121.4 (CH_{аром}), 123.0 (CH_{аром}), 125.2 (C), 127.0 (2CH_{аром}), 127.3 (CH_{аром}), 127.6 (CH_{аром}), 128.5 (CH_{аром}), 128.9 (CH_{аром}), 129.0 (2CH_{аром}), 130.7 (C), 131.2 (CH_{аром}), 133.8 (C_{аром}), 141.2 (C_{аром}), 144.0 (C_{аром}). Вычислено для C₁₉H₁₈N⁺, %: C, 87.65; H, 6.97; N, 5.38. Найдено, %: 87.71; H, 7.01; N, 5.49.

(S)-5-(Адамантан-1-ил)-3-метил-3-

фенилиндolina гидрохлорид (11g). Получен из 103 мг (0.27 ммоль) (S)-1-(5-(адамантан-1-ил)-3-метил-3-фенил-индолин-1-ил)-этан-1-она (8g). Бесцветные кристаллы.

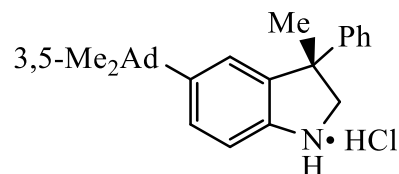


Выход: 98 мг (96%). Т. пл. 228-230 °С. [α]_D²⁰ = -46.3 (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3425 (ср.), 2904 (о.с.), 2846 (о.с.), 2615 (с.), 2503 (с.), 1492 (с.), 1446 (ср.), 806 (сл.), 759 (с.), 698 (с.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.69-1.85 (м, 15H, 6CH₂ Ad, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃), 3.91 (уш. с, 3H, 3CH₂ Ad), 7.05 (с, 1H, CH_{аром}), 7.26-7.42 (м, 6H, 6CH_{аром}), 7.63 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Гц, CH_{аром}), 11.96

(уш. с, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.7 (CH_3), 28.7 (3CH_{Ad}), 36.4 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 36.5 (C_{Ad}), 43.1 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 50.3 (C), 60.5 (CH_2), 119.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 121.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 (2CH_{Ar}), 127.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 154.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}^+$, %: C, 87.16; H, 8.78; N, 4.07. Найдено, %: C, 87.19; H, 8.82; N, 4.19.

(S)-5-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-

метил-3-фенилиндолина гидрохлорид (11h).

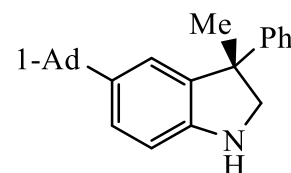


Получен из 55 мг (0.13 ммоль) (S)-1-(5-(3,5-диметиладамантан-1-ил)-3-метил-3-фенил-

индолин-1-ил)этан-1-она (**8h**). Бесцветные кристаллы. Выход: 49 мг (90%). Т. пл. 240-243 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.4$ (с 1.0, CHCl_3). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3429 (ср.), 2900 (о.с.), 2843 (о.с.), 2511 (с.), 2441 (с.), 1496 (с.), 1454 (с.), 810 (сл.), 767 (с.), 702 (с.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86 (с, 6H, 2CH_3), 1.14-1.27 (м, 2H, CH_2Ad), 1.38-1.49 (м, 8H, $4\text{CH}_2\text{Ad}$), 1.65 (м, 2H, $2\text{CH}_2\text{Ad}$), 1.86 (с, 3H, CH_3), 2.16 (с, 1H, CH_{Ad}), 3.90 (с, 2H, CH_2), 7.04 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.27-7.40 (м, 6H, $6\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.63 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 11.92 (уш. с, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.8 (CH_3), 29.8 (CH_{Ad}), 30.6 (2CH_3), 31.4 (2C_{Ad}), 38.4 (C_{Ad}), 41.8 (CH_2Ad), 42.7 ($2\text{CH}_2\text{Ad}$), 49.3 (CH_2Ad), 49.4 (CH_2Ad), 50.3 (C), 50.6 (CH_2Ad), 60.5 (CH_2), 119.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 121.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}^+$, %: C, 87.04; H, 9.20; N, 3.76. Найдено, %: C, 87.08; H, 9.25; N, 3.84.

(S)-5-(Адамантан-1-ил)-3-метил-3-фенилиндолин

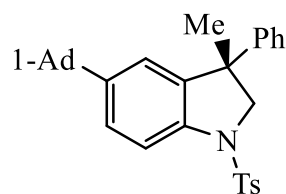
(12). К раствору 85 мг (0.22 ммоль) (S)-1-(5-(адамантан-1-ил)-3-метил-3-фенилиндолин-1-ил)этан-1-она (**8g**) (99%



ee) в 3 мл MeOH прибавляли 68.5 мкл (2.20 ммоль, 3.5 экв.) $\text{HCl}_{(\text{к})}$. Реакционную массу нагревали при умеренном кипении в течение 12 ч. Метанол и соляную кислоту упаривали в вакууме, к остатку добавляли 3 мл водного раствора NaOH и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные

органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. Бесцветное масло. Выход: 72 мг (95%). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 343 $[\text{M}]^+$ (100), 328 (25), 206 (10), 135 (30), 93 (10). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.77-1.83 (м, 9H, $3\text{CH}_2\text{Ad}$, CH_3), 1.91-1.95 (м, 6H, $3\text{CH}_2\text{Ad}$), 2.11 (уш. с, 3H, 3CH_{Ad}), 3.59-3.76 (м, 3H, CH_2 , NH), 6.75 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.08 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.17 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.23-7.27 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.32-7.38 (м, 4H, $4\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 26.2 (CH_3), 29.0 (3CH_{Ad}), 35.7 (C_{Ad}), 36.8 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 43.5 ($3\text{CH}_2\text{Ad}$), 49.9 (C), 64.0 (CH_2), 109.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 148.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}$, %: C, 84.41; H, 8.51; N, 4.08. Найдено, %: C, 84.45; H, 8.56; N, 4.14.

(S)-5-(Адамантан-1-ил)-3-метил-3-фенил-1-тозил-индолин (13). К раствору 72 мг (0.21 ммоль) (S)-5-(адамантан-1-ил)-3-метил-3-фенилиндolina (12) и 31.8 мг (0.31 ммоль, 1.5 экв.) триэтиламина в 3 мл CH_2Cl_2 при



охлаждении добавляли раствор 59.9 мг (0.31 ммоль, 1.5 экв.) тозилхлорида в 2 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали в течение 8 часов, затем добавляли воду и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/ EtOAc 10:1). Бесцветные кристаллы. Выход: 88 мг (85%). Т. пл. 135-137 °C. **ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} :** 3062 (сл.), 2962 (сл.), 2927 (сл.), 2889 (сл.), 2846 (сл.), 1597 (ср.), 1489 (с.), 1446 (ср.), 1350 (с., $\text{SO}_2\text{-N}$), 1265 (ср.), 1165 (с.), 1130 (сл.), 1091 (ср.), 1053 (ср.), 991 (ср.), 929 (ср.), 887 (сл.), 871 (ср.), 829 (сл.), 810 (с.), 767 (с.), 756 (ср.), 736 (с.), 702 (с.) **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.58 (с, 3H, CH_3), 1.69-1.84 (м, 12H, $6\text{CH}_2\text{Ad}$), 2.06 (уш. с, 3H, 3CH_{Ad}), 2.36 (с, 3H, CH_3), 3.92 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, CH_2), 4.04 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, CH_2), 6.92 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.95-6.97 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$),

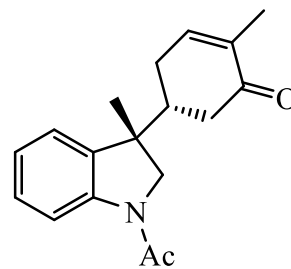
7.13-7.18 (м, 5H, 5CH_{аром}), 7.26 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.2$ Гц, $^4J_{HH} = 2.3$ Гц, CH_{аром}), 7.62-7.65 (м, 3H, 3CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 21.4 (CH₃), 27.1 (CH₃), 28.8 (3CH_{Ad}), 35.9 (C_{Ad}), 36.6 (3CH_{2Ad}), 43.2 (3CH_{2Ad}), 48.1 (C), 66.0 (CH₂), 114.0 (CH_{аром}), 121.0 (CH_{аром}), 124.7 (CH_{аром}), 126.2 (CH_{аром}), 126.3 (2CH_{аром}), 127.2 (2CH_{аром}), 128.2 (2CH_{аром}), 129.4 (2CH_{аром}), 134.1 (C_{аром}), 138.7 (C_{аром}), 139.0 (C_{аром}), 143.6 (C_{аром}), 146.6 (C_{аром}), 147.4 (C_{аром}). Вычислено для C₃₂H₃₅NO₂S, %: C, 77.23; H, 7.09; N, 2.81; S, 6.44. Найдено, %: C, 77.29; H, 7.13; N, 2.89; S, 6.56. РСА: кристаллы выращены из *n*-гексана; C₃₂H₃₅NO₂S, M = 471.73, моноклинные кристаллы, пространственная группа симметрии P2₁, $a = 11.562(3)$ Å, $b = 7.7266(18)$ Å, $c = 15.040(4)$ Å, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 96.962(9)^\circ$; $V = 1333.7(6)$ Å³; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.239$ г/см³; MoK α (0.71073 Å); F(000) = 532; Θ диапазон 2.366-27.997°; $\mu = 0.151$ мм⁻¹; $h_{\text{min}} = -15$, $h_{\text{max}} = 15$, $k_{\text{min}} = -10$, $k_{\text{max}} = 10$, $l_{\text{min}} = -19$, $l_{\text{max}} = 19$; полное число откликов/уникальные отклики = 6449 / 6134; T = 273(2) K; окончательные индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0718$, $\omega R_2 = 0.1573$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0739$, $\omega R_2 = 0.1615$, параметр Флэка $\chi = 0.01(3)$.

Общая методика восстановительной реакции Хека

В ампулу, заполненную аргоном, помещали *N*-(2-бромфенил)-*N*-(2-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-ен-1-ил)аллил)ацетамид (**16**) (1 экв.), катализатор [PdCl₂L3], [PdCl₂L6] или [PdCl₂L7] (20 мольн.%), соответствующий лиганд L3, L6 (20 мольн.%), формиат натрия (1.3 экв.) и 15-краун-5 (10 мольн.%). Добавляли 1.5 мл ДМФА. Ампулу запаивали. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 100 °С. Затем ампулу вскрывали. Содержимое выливали в воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме, вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 6:1).

(R)-5-((S)-1-Ацетил-3-метилиндولين-3-ил)-2-

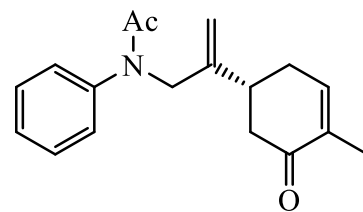
метилциклогекс-2-ен-1-он (17). Получен из 195 мг (0.54 ммоль) (R)-N-(2-бромфенил)-N-(2-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-ен-1-ил)аллил)ацетамида (16), 51 мг (0.11 ммоль) (1R,2R)-N¹,N²-дибензилциклогексан-1,2-



диамин-κ²-N,N')дихлоропалладия(II) ([PdCl₂L3]), 32 мг (0.11 ммоль) (1R,2R)-N¹,N²-дибензилциклогексан-1,2-диамина (L3). Бесцветное масло. Выход: 110 мг (73%). [α]_D²⁰ = + 16.9 (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2966 (о.с.), 2927 (о.с.), 2885 (о.с.), 1666 (о.с.), 1597 (о.с.), 1481 (с.), 1404 (с.), 1284 (ср.), 1107 (ср.), 1026 (ср.), 756 (о.с.), 736 (о.с.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}, %): 283 [M]⁺ (10), 174 (34), 132 (100), 117 (16), 77 (2). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.42 (с, 3H, CH₃), 1.75 (с, 3H, CH₃), 2.03-2.10 (м, 3H, 2CH₂), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.30-2.45 (м, 1H, CH), 2.66 (дд, 1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц, ³J_{HH} = 2.7 Гц, CH₂), 3.65 (д, 1H, ²J_{HH} = 10.8 Гц, CH₂), 4.03 (д, 1H, ²J_{HH} = 10.8 Гц, CH₂), 6.63-6.80 (м, 1H, =CH), 7.05-7.08 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.22-7.25 (м, 1H, CH_{аром}), 8.22 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 15.7 (CH₃), 24.4 (CH₃), 25.5 (CH₃), 27.6 (CH₂), 39.5 (CH₂), 44.8 (CH), 46.0 (C), 58.5 (CH₂), 117.9 (CH_{аром}), 122.9 (CH_{аром}), 124.0 (CH_{аром}), 128.5 (CH_{аром}), 135.5 (C), 136.5 (C_{аром}), 142.6 (C_{аром}), 144.8 (=CH), 168.5 (C=O), 199.1 (C=O). Вычислено для C₁₈H₂₁NO₂, %: C, 76.30; H, 7.47; N, 4.94. Найдено, %: C, 76.36; H, 7.51; N, 5.03.

(R)-N-(2-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-ен-1-

ил)аллил)-N-фенилацетамид (18). Получен из 150 мг (0.41 ммоль) (R)-N-(2-бромфенил)-N-(2-(4-метил-5-оксоциклогекс-3-ен-1-ил)аллил)ацетамида (16), 39



мг (0.08 ммоль) (1S,2S)-N¹,N²-дибензилциклогексан-1,2-диамин-κ²-N,N')дихлоропалладия(II) ([PdCl₂L6]), 25 мг (0.08 ммоль) (1S,2S)-N¹,N²-дибензилциклогексан-1,2-диамина (L6). Бесцветное масло. Выход: 30 мг (25%). ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2924 (сл.), 1666 (о.с.), 1593 (ср.), 1492 (ср.),

1388 (ср.), 1276 (ср.), 906 (сл.), 702 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 283 $[M]^+$ (18), 174 (18), 148 (70), 136 (28), 118 (40), 106 (84), 93 (100), 77 (42). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.75 (д, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц, CH_3), 1.85 (с, 3H, CH_3), 2.15-2.24 (м, 1H, CH_2), 2.36 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Гц, CH_2), 2.50-2.55 (м, 1H, CH_2), 2.63-2.65 (м, 1H, CH_2), 2.67-2.73 (м, 1H, CH), 4.03 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ Гц, CH_2), 4.68 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ Гц, CH_2), 4.77 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.85 (с, 1H, $=\text{CH}_2$), 6.71-6.73 (м, 1H, CH), 7.06-7.08 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.28-7.39 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 15.8 (CH_3), 22.9 (CH_3), 31.9 (CH_2), 38.3 (CH), 42.9 (CH_2), 52.5 (CH_2), 113.2 ($=\text{CH}_2$), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.4 (C), 142.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.8 ($=\text{CH}$), 146.1 (C), 170.7 ($\text{C}=\text{O}$), 199.8 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, %: C, 76.30; H, 7.47; N, 4.94. Найдено, %: C, 76.36; H, 7.51; N, 5.03.

3.3.2 Циклизация амидов 25a-g, 31 и индолов 38a,b

Общая методика восстановительной реакции Хека

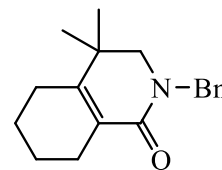
Метод 1. В ампулу, заполненную аргоном, помещали комплекс $[\text{PdCl}_2\text{L3}]$ (10 мольн.%), $[\text{PdCl}_2\text{L7}]$ (0.06 ммоль), лиганд **L3** (10 мольн.%), амид (**25a-f**) (0.60 ммоль) в 1 мл ДМФА, формиат натрия (1.3 экв.) и 1 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 100 °С, разбавляли 10 мл H_2O и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией.

Метод 2. В ампулу, заполненную аргоном, помещали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мольн.%), соответствующий фосфорсодержащий лиганд (20 мольн.%), амид (**25a-f**) в 1 мл ДМФА, формиат натрия (1.3 экв.) и 1 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при температуре 100 °С, затем разбавляли 10 мл H_2O и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в

вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией.

2-Бензил-4,4-диметил-3,4,5,6,8,7-

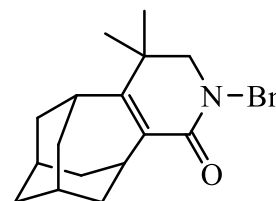
гексагидроизохинолин-1(2H)-он (26a). Получен из 150 мг (0.43 ммоль) *N*-бензил-2-бром-*N*-(2-метилаллил)циклогекс-1-



ен-1-карбоксамида (**25a**). Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/EtOAc 8:1). Бесцветное масло. Выход: 90 мг (65%). **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2927 (с.), 2858 (ср.), 1651 (о.с.), 1624 (о.с.), 1481 (ср.), 1242 (сл.), 1037 (ср.), 979 (сл.), 771 (с.). **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 $[M]^+$ (86), 254 (100), 150 (20), 135 (25), 91 (40). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 0.90 (с, 6H, 2CH₃), 1.58-1.60 (м, 4H, 2CH₂), 2.04-2.08 (м, 2H, CH₂), 2.30-2.34 (м, 2H, CH₂), 2.96 (с, 2H, CH₂), 7.26-7.31 (м, 5H, 5CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 22.2 (CH₂), 22.3 (CH₂), 23.9 (2CH₃), 24.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 34.6 (C), 50.2 (CH₂Ph), 57.2 (CH₂), 125.7 (C), 127.4 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.7 (2CH_{аром}), 137.6 (C_{аром}), 151.7 (C), 165.7 (C=O). Вычислено для C₁₈H₂₃NO, %: C 80.26; H 8.61; N 5.20. Найдено, %: C 80.32; H 8.65; N 5.32.

2-Бензил-4,4-диметил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-

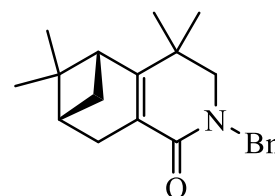
декагидро-1H-5,9:7,11-диметаноциклонона[с]пиридин-1-он (26b). Получен из 250 мг (0.60 ммоль) *N*-бензил-5-бром-*N*-(2-метилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-



карбоксамида (**25b**). Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – CCl₄). Бесцветные кристаллы. Выход: 160 мг (80%). Т. пл. 144-145 °С. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2920 (о.с.), 2891 (о.с.), 2846 (с.), 1641 (о.с., C=O), 1614 (о.с.), 1452 (с.), 1438 (с.), 1226 (ср.), 964 (сл.), 748 (с.), 700 (о.с.). **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 $[M]^+$ (100), 320 (45), 216 (30), 201 (25), 91 (75). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 0.90 (с, 6H, 2CH₃), 1.63-1.88 (м, 10H, 5CH₂), 2.06 (с, 2H, 2CH), 2.48 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH), 2.91 (с, 2H, CH₂), 3.40 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, CH), 4.59 (с, 2H, CH₂), 7.26-7.32 (м, 5H, 5CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 23.6 (2CH₃), 28.8 (2CH), 29.8 (CH), 32.6 (CH), 33.9

(2CH₂), 34.2 (2CH₂), 36.0 (C), 36.1 (CH₂), 50.6 (CH₂Ph), 57.4 (CH₂), 127.3 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.6 (2CH_{аром}), 136.1 (C), 137.7 (C_{аром}), 161.7 (C), 166.1(C=O). **MALDI-TOF (*m/z*):** вычислено для [C₂₃H₂₉NO+H]⁺: 336.2322; найдено 336.2308. **РСА:** кристаллы выращены из циклогексана; C₂₃H₂₉NO, M = 335.47, триклинные кристаллы, пространственная группа симметрии *P*-1, *a* = 9.1071(6) Å, *b* = 9.2275(6) Å, *c* = 11.5339(7) Å, α = 78.482°, β = 73.424°, γ = 81.010; V = 905.17(10) Å³; Z = 2; d_{выч} = 1.231 г/см³; MoKα (0.71073 Å); F(000) = 364; Θ диапазон 1.867-27.996°; μ = 0.074 мм⁻¹; h_{min} = -12, h_{max} = 12, k_{min} = -12, k_{max} = 12, l_{min} = -15, l_{max} = 15; полное число откликов/уникальные отклики = 4328 / 3973; T = 150 K; окончательные индексы [I > 2σ(I)] R₁ = 0.0748, ωR₂ = 0.2140, R индексы (все данные) R₁ = 0.0715, ωR₂ = 0.2121.

(5*R*,7*R*)-2-Бензил-4,4,6,6-тетраметил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-5,7-метаноизохинолин-1(2*H*)-он (26с).



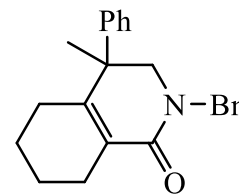
Получен из 150 мг (0.40 ммоль) (1*R*,5*R*)-*N*-бензил-2-бром-6,6-диметил-*N*-(2-метилаллил)бицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-

карбоксамиды (25с). Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/ацетон 20:1). Светло-желтое масло. Выход: 36 мг (29%). [α]_D²⁰ = -33.5 (с 1.0, CHCl₃). **ИК-спектр, ν, см⁻¹:** 2951 (сл.), 2916 (сл.), 1651 (с., C=O), 1620 (ср.), 1477 (сл.), 1273 (ср.), 1261 (ср.), 748 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн}, %):** 309 [M]⁺ (24), 294 (10), 266 (10), 147 (12), 119 (10), 105 (20), 91 (100), 77 (10). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.:** 0.78 (с, 3H, CH₃), 0.84 (с, 3H, CH₃), 0.90 (с, 3H, CH₃), 1.11 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, CH₂), 1.30 (с, 3H, CH₃), 2.19-2.23 (м, 1H, CH), 2.35 (т, 1H, ³J_{HH} = 5.6 Гц, CH), 2.40-2.45 (м, 1H, CH₂), 2.56 (ддд, 2H, ²J_{HH} = 41.7 Гц, ³J_{HH} = 17.7 Гц, ⁴J_{HH} = 2.9 Гц, CH₂), 3.00 (с, 2H, CH₂), 4.54 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.4 Гц, CH₂), 4.67 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.7 Гц, CH₂), 7.22-7.31 (м, 5H, 5CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.:** 21.7 (CH₃), 23.5 (CH₃), 24.0 (CH₃), 26.2 (CH₃), 29.8 (CH₂), 31.3 (CH₂), 34.4 (C), 38.3 (C), 40.3 (CH), 41.7 (CH), 49.9 (CH₂Ph), 57.6 (CH₂), 121.2 (C), 127.3 (CH_{аром}), 128.5 (CH_{аром}), 128.6 (CH_{аром}), 137.7 (C_{аром}), 162.9 (C), 165.7 (C=O).

Вычислено для $C_{21}H_{27}NO$, %: С 81.51; Н 8.79; N 4.53. Найдено, %: С 81.59; Н 8.83; N 4.63.

2-Бензил-4-метил-4-фенил-3,4,5,6,7,8-

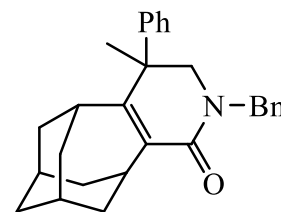
гексагидроизохинолин-1(2H)-он (26d). Получен из 150 мг (0.37 ммоль) *N*-бензил-2-бром-*N*-(2-фенилаллил)циклогекс-1-ен-1-карбоксиамида (**25d**). Продукт очищали методом



колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 4:1). Бесцветное масло. Выход: 90 мг (75%). $[\alpha]_D^{20} = -43.0$ (с 0.5, $CHCl_3$). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 95/5, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210, 235$ нм; $t_R = 13.4$ мин, $t_R = 14.1$ мин (90% *ee*). **ИК-спектр, ν , cm^{-1} :** 2931 (с.), 2858 (ср.), 1654 (о.с.), 1624 (о.с.), 1477 (с.), 1431 (ср.), 1253 (ср.), 698 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %):** 331 $[M]^+$ (30), 212 (100), 197 (25), 141 (12), 91 (28). **Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ , м. д.:** 1.38 (с, 3H, CH_3), 1.54-2.06 (м, 6H, $3CH_2$), 2.42-2.50 (м, 1H, CH_2), 2.55-2.62 (м, 1H, CH_2), 3.29 (дд, 2H, $^2J_{HH} = 21.8$ Гц, $^3J_{HH} = 12.4$ Гц, CH_2), 4.50 (дд, 2H, $^2J_{HH} = 34.2$ Гц, $^3J_{HH} = 14.8$ Гц, CH_2), 6.97-7.01 (м, 2H, $2CH_{аром}$), 7.16-7.29 (м, 8H, $8CH_{аром}$). **Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.:** 22.2 (CH_2), 22.3 (CH_2), 22.4 (CH_3), 24.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 42.9 (C), 49.9 (CH_2Ph), 58.5 (CH_2), 126.7 ($2CH_{аром}$), 126.8 ($CH_{аром}$), 127.1 ($CH_{аром}$), 128.2 ($2CH_{аром}$), 128.4 ($2CH_{аром}$), 128.5 ($2CH_{аром}$), 128.7 ($C_{аром}$), 137.1 ($C_{аром}$), 143.4 (C), 150.0 (C), 165.7 (C=O). Вычислено для $C_{23}H_{25}NO$, %: С 83.34; Н 7.60; N 4.23. Найдено, %: С 83.39; Н 7.63; N 4.34.

2-Бензил-4-метил-4-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-

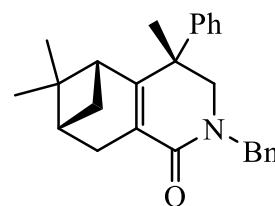
декагидро-1H-5,9:7,11-диметаноциклонона[с]пиридин-1-он (26e). Получен из 150 мг (0.31 ммоль) *N*-бензил-5-бром-*N*-(2-фенилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-



карбоксиамида (**25e**). Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/EtOAc 9:1). Бесцветное масло. Выход: 60 мг (48%). $[\alpha]_D^{20} = +17.5$ (с 0.5, $CHCl_3$). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 95/5, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210, 235$ нм; $t_R = 11.4$ мин, $t_R = 13.8$ мин (77% *ee*).

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2914 (о.с.), 2845 (с.), 1649 (о.с., C=O), 1622 (о.с.), 1473 (ср.), 1442 (с.), 1263 (ср.), 702 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 397 $[M]^+$ (30), 278 (100), 250 (15), 91 (40). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.41 (с, 3H, CH_3), 2.04-1.59 (м, 13H, 3CH, 5 CH_2), 2.97 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, CH_2), 3.47 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, CH_2), 3.55 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, CH), 4.39 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Гц, CH_2), 4.73 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ Гц, CH_2), 7.30-7.20 (м, 10H, 10 $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 21.1 (CH_3), 28.7 (CH_2), 28.9 (CH), 29.9 (CH), 33.4 (CH), 33.5 (CH_2), 34.1 (CH_2), 35.0 (CH), 35.1 (CH_2), 36.2 (CH_2), 45.2 (C), 50.7 (CH_2Ph), 58.7 (CH_2), 127.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.4 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.3 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 143.2 (C), 160.2 (C), 165.7 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}$, %: C 84.59; H 7.86; N 3.52. Найдено, %: C 84.63; H 7.88; N 3.62.

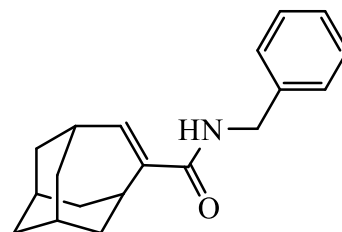
(4*S*,5*R*,7*R*)-2-Бензил-4,6,6-триметил-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-5,7-метаноизохинолин-1(2*H*)-он (26f). Получен из 150 мг (0.33 ммоль) (1*R*,5*R*)-*N*-бензил-2-бром-6,6-диметил-*N*-(2-фенилаллил)бицикло[3.1.1]гепт-2-



ен-3-карбоксамида (25f). Бесцветные кристаллы. Выход: 35 мг (30%). Т. пл. 129-130 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.0$ (с 0.4, CHCl_3). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 95/5, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210, 235$ нм; $t_{\text{R}} = 11.2$ мин. **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 2974 (ср.), 2939 (ср.), 1647 (о.с.), 1616 (о.с.), 1473 (с.), 1454 (ср.), 1261 (ср.), 1080 (сл.), 767 (ср.), 702 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 371 $[M]^+$ (25), 281 (8), 252 (15), 237 (10), 209 (20), 207 (18), 181 (26), 141 (15), 120 (17), 91 (100). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 0.89 (с, 3H, CH_3), 1.08 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, CH_2), 1.11 (с, 3H, CH_3), 1.40 (с, 3H, CH_3), 1.84 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, CH), 2.18-2.22 (м, 1H, CH), 2.33-2.38 (м, 1H, CH_2), 2.54 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, CH_2), 2.78 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 17.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ Гц, CH_2), 3.01 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Гц, CH_2), 3.62 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Гц, CH_2), 4.33 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ Гц, CH_2), 4.93 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Гц, CH_2), 7.18-7.30 (м, 10H, 10 $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 21.6 (CH_3), 21.9 (CH_3), 26.0

(CH₃), 29.8 (CH₂), 32.3 (CH₂), 38.3 (C), 40.3 (CH), 43.5 (CH), 44.0 (C), 50.1 (CH₂Ph), 58.9 (CH₂), 122.8 (C), 127.1 (CH_{аром}), 127.4 (CH_{аром}), 127.5 (2CH_{аром}), 128.3 (2CH_{аром}), 128.6 (2CH_{аром}), 128.7 (2CH_{аром}), 137.4 (C_{аром}), 143.3 (C_{аром}), 162.7 (C), 165.1 (C=O). Вычислено для C₂₆H₂₉NO, %: C, 84.06; H, 7.87; N, 3.77. Найдено, %: C, 84.12; H, 7.91; N, 3.89. PCA: кристаллы выращены из циклогексана; C₂₆H₂₉NO, M = 371.50, орторомбические кристаллы, пространственная группа симметрии *P2ac2ab*, *a* = 10.8818(4) Å, *b* = 12.0168(4) Å, *c* = 15.4152(5) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; *V* = 2015.76(12) Å³; *Z* = 4; *d*_{выч} = 1.224 г/см³; MoK α (0.71073 Å); *F*(000) = 800; Θ диапазон 2.149- 26.995°; μ = 0.073 мм⁻¹; *h*_{min} = -13, *h*_{max} = 13, *k*_{min} = -15, *k*_{max} = 15, *l*_{min} = -19, *l*_{max} = 19; полное число откликов/уникальные отклики = 4382 / 4211; *T* = 100 К; окончательные индексы [*I* > 2σ(*I*)] *R*₁ = 0.0320, ω*R*₂ = 0.0774, *R* индексы (все данные) *R*₁ 0.0339, ω*R*₂ = 0.0786.

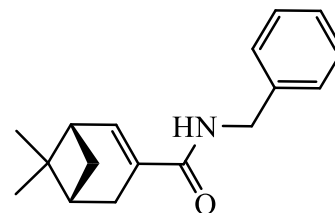
N-Бензилтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (27a). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 136-137 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3217 (ср., N-H), 3059 (ср.), 2916 (ср.), 2843 (ср.), 1662 (ср.), 1620 (с., C=O), 1543 (с.), 1438 (с.), 1300 (с.), 1249 (ср.), 748 (ср.), 729 (о.с.), 698 (о.с.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 281 [*M*]⁺ (50), 175 (10), 162 (46), 105 (28), 91 (100), 79 (28), 77 (24). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.74-1.87 (м, 10H, 5CH₂), 2.11 (т, 2H, ⁴*J*_{HH} = 2.8 Гц, 2CH), 2.38-2.43 (м, 1H, CH), 2.92 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 6.4 Гц, CH), 4.46 (д, 2H, ³*J*_{HH} = 5.7 Гц, CH₂Ph), 5.97 (уш. с, 1H, NH), 6.70 (дд, 1H, ³*J*_{HH} = 8.7 Гц, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Гц, CH), 7.27-7.36 (м, 5H, 5CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 29.2 (2CH), 31.8 (CH), 32.3 (CH), 33.2 (2CH₂), 33.7 (2CH₂), 36.4 (CH₂), 44.0 (CH₂Ph), 127.6 (CH_{аром}), 128.0 (2CH_{аром}), 128.8 (2CH_{аром}), 138.7 (C_{аром}), 141.1 (=CH), 146.7 (C), 170.2 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₃NO, %: C 81.10; H 8.24; N 4.98. Найдено, %: C 81.18; H 8.29; N 5.10.



(1S,5R)-N-Бензил-6,6-

диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоксамид

(27b). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 125-130 °С. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 3317 (ср., NH), 2931 (ср.), 2916 (ср.),



1643 (с.), 1612 (с., C=O), 1531 (с.), 1284 (сл.), 910 (сл.), 767 (о.с.), 748 (ср.).

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 $[M]^+$ (8), 212 (15), 134 (10), 122 (12), 105 (12), 91 (100), 79 (45). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 0.84 (с, 3H, CH_3), 1.18 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, CH), 1.29 (с, 3H, CH_3), 2.20-2.24 (м, 1H, CH), 2.32-2.36 (м, 1H, CH_2), 2.38-2.43 (м, 1H, CH_2), 2.46-2.58 (м, 2H, CH_2), 4.52 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Гц, CH_2), 5.93 (уш. с, NH), 7.17 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.27-7.36 (м, 5H, $5\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 21.4 (CH_3), 26.1 (CH_3), 31.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 38.7 (C), 40.3 (CH), 41.7 (CH), 43.7 (CH_2Ph), 127.6 (CH), 128.0 (2CH), 128.8 (2CH), 129.8 (C), 138.6 (C), 144.2 (=CH), 167.2 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$, %: C, 79.96; H, 8.29; N, 5.49. Найдено, %: C, 80.02; H, 8.32; N, 5.60.

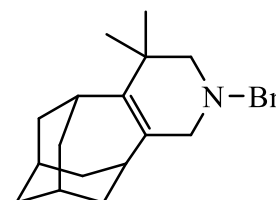
Восстановление 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов 29b,e

К раствору соответствующего 5,6-дигидропиридин-2(1H)-она **29b,e** в 2 мл ТГФ добавляли при охлаждении в атмосфере аргона $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BNH}_3$ (2 экв.) и нагревали при перемешивании в течение 2 часов. Затем реакционную смесь выливали в охлажденный раствор K_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме. Продукт пропускали через слой силикагеля (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 2:1).

2-Бензил-4,4-диметил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-

декагидро-1H-5,9:7,11 диметаноциклонона[c]пиридин

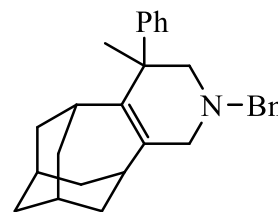
(28b). Получен из 36 мг (0.09 ммоль) 2-бензил-4,4-диметил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-декагидро-1H-5,9:7,11-



диметаноциклонона[c]пиридин-1-она (**26b**). Бесцветные кристаллы. Выход: 27 мг (77%). Т. пл. 162-163 °С. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2916 (о.с.), 2843 (ср.), 2368

(сл.), 1454 (сл.), 1438 (сл.), 1168 (ср.), 752 (сл.), 698 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 321 $[M]^+$ (80), 306 (40), 278 (10), 202 (20), 174 (100), 145 (10), 91 (75). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.17 (с, 6H, 2CH_3), 1.65-1.91 (м, 11H, 5CH_2 , CH), 2.08-2.13 (м, 2H, 2CH), 2.48 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц, CH), 2.84 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, CH_2), 2.99 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц, CH_2), 3.23 (с, 2H, CH_2), 3.75 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц, CH_2), 4.24 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц, CH_2), 7.34-7.36 (м, 3H, $3\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.41-7.43 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 27.5 (CH_3), 27.6 (CH_3), 28.7 (CH), 28.8 (CH), 31.8 (CH), 33.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 34.1 (CH_2), 34.9 (CH_2), 35.1 (C), 36.2 (CH_2), 37.1 (CH), 58.4 (CH_2), 63.8 (CH_2), 68.9 (CH_2), 127.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.9 (C), 132.3 (C), 133.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}$, %: C 85.92; H 9.72; N 4.36. Найдено, %: C 85.99; H 9.77; N 4.45.

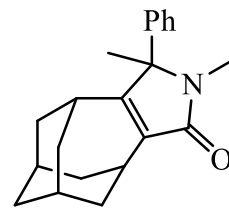
2-Бензил-4-метил-4-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-декагидро-1H-5,9:7,11-диметаноциклонона[с]пиридин (28е). Получен из 80 мг (0.20 ммоль) 2-бензил-4-метил-4-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-декагидро-1H-5,9:7,11-



диметаноциклонона[с]пиридин-1-она (26е). Бесцветное масло. Выход: 56 мг (73%). **ИК-спектр, ν , cm^{-1} :** 2904 (о.с.), 2843 (ср.), 1492 (сл.), 1442 (ср.), 759 (ср.), 744 (ср.), 698 (с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 384 $[M]^+$ (90), 292 (10), 264 (56), 249 (76), 174 (54), 141 (50), 121 (30), 91 (100), 79 (26). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.53 (с, 3H, CH_3), 1.66-2.07 (м, 14H, 5CH_2 , 4CH), 2.38 (д, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, CH_2), 3.02 (с, 2H, CH_2), 3.47 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, CH_2), 3.60 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц, CH_2), 7.19-7.32 (м, 8H, $8\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.45-7.47 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 22.8 (CH_3), 28.9 (CH), 29.2 (CH), 33.6 (CH_2), 34.0 (CH), 34.2 (CH_2), 34.4 (CH_2), 35.5 (CH_2), 36.7 (CH_2), 37.1 (CH), 45.7 (C), 58.9 (CH_2), 62.3 (CH_2), 65.6 (CH_2), 125.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 139.1 (C), 142.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.3 (C). Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}$, %: C 87.68; H 8.67; N 3.65. Найдено, %: C 87.72; H 8.70; N 3.76.

2,3-Диметил-3-фенил-3,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона[с]пиррол-1(2H)-он (32). В

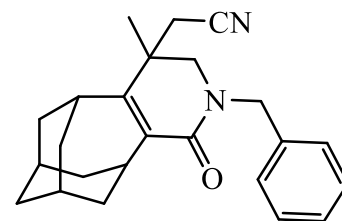
ампулу, заполненную аргоном, помещали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 мг, 0.04 ммоль), (*R,R*)-DIOP (39 мг, 0.08 ммоль) и 1 мл ДМФА. Смесь



перемешивали 30 мин, добавляли раствор енамида **31** (150 мг, 0.39 ммоль) в 1 мл ДМФА и формиат натрия (53 мг, 0.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 80 °С, разбавляли 10 мл H_2O , экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 4:1). Желтое масло. Выход: 20 мг (17%).

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2916 (с.), 2846 (ср.), 1683 (о.с., $\text{C}=\text{O}$), 1442 (ср.), 1369 (сл.), 1064 (сл.), 698 (ср.). **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 307 $[\text{M}]^+$ (100), 292 (50), 230 (30), 207 (45), 199 (40), 187 (30), 118 (12), 91 (10). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 1.01 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Гц, CH), 1.44-1.50 (м, 1H, CH), 1.61 (с, 3H, CH_3), 1.71-1.84 (м, 8H, 4 CH_2), 2.01-2.06 (м, 1H, CH), 2.15 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц, CH_2), 2.65 (с, 3H, CH_3), 2.90 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц, CH), 7.11-7.13 (м, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.23-7.34 (м, 3H, 3 $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 18.9 (CH_3), 24.8 (CH), 26.7 (CH), 29.1 (CH), 29.3 (CH), 30.1 (CH_3), 33.1 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.7 (CH_2), 36.4 (CH_2), 67.8 (C), 126.3 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.7 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.4 (C), 168.1 (C), 171.1 ($\text{C}=\text{O}$). **MALDI-TOF (m/z)**: вычислено для $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}+\text{H}]^+$: 308.2009; найдено 308.2014.

2-(2-Бензил-4-метил-1-оксо-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-декагидро-1H-5,9:7,11-диметаноциклонона[с]пиридин-4-ил)ацетонитрил (33b). В ампулу, заполненную аргоном, помещали



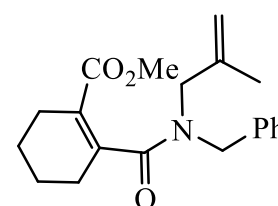
амид **25b** (250 мг, 0.60 ммоль) в 1 мл ДМФА, 10 мольн.% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14 мг, 0.06 ммоль), Bu_4NBr (194 мг, 0.60 ммоль), $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ (56 мг, 0.15 ммоль), Na_2CO_3 (83 мг, 0.78 ммоль) и 1 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали

24 ч при 140 °С, разбавляли 10 мл H₂O, экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Экстракт сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/EtOAc 6:1). Бесцветное масло. Выход: 125 мг (58%). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 2910 (о.с.), 2845 (ср.), 1649 (о.с., C=O), 1620 (о.с.), 1479 (ср.), 1440 (ср.), 1232 (сл.), 912 (сл.), 732 (ср.), 702 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 361 [M]⁺ (40), 321 (60), 91 (100). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.14 (с, 3H, CH₃), 1.58-1.92 (м, 10H, 5CH₂), 2.09 (д, 2H, ⁴J_{HH} = 2.7 Гц, 2CH), 2.27 (дд, 2H, ²J_{HH} = 26.3 Гц, ²J_{HH} = 16.7 Гц, CH₂), 2.47 (т, 1H, ³J_{HH} = 6.1 Гц, CH), 3.14 (дд, 2H, ²J_{HH} = 16.7 Гц, ²J_{HH} = 12.8 Гц, CH₂), 3.42 (т, 1H, ³J_{HH} = 6.1 Гц, CH), 4.52 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.2 Гц, CH₂), 4.69 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.2 Гц, CH₂), 7.29-7.37 (м, 5H, 5CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 20.9 (CH₃), 24.7 (CH₂), 28.5 (CH), 28.6 (CH), 29.9 (CH), 32.6 (CH), 33.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 33.8 (CH₂), 34.5 (CH₂), 35.8 (CH₂), 37.9 (C), 50.5 (CH₂), 54.4 (CH₂), 116.7 (CN), 127.8 (CH_{аром}), 128.8 (2CH)_{аром}, 128.9 (2CH_{аром}), 138.9 (C_{аром}), 139.3 (C), 157.0 (C), 165.2 (C=O). **MALDI-TOF (m/z):** вычислено для [C₂₄H₂₈N₂O+H]⁺: 361.2274; найдено 361.2256.

Общая методика карбонилирования амидов 25a,b

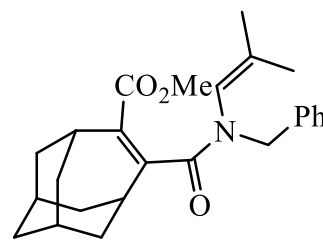
В ампулу, заполненную аргоном, помещали) Pd(OAc)₂ (10 мольн.%), PPh₃ (25 мольн.%) и перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли соответствующий амид **25a,b** в 1 мл ДМФА, Mo(CO)₆ (1.5 экв.), 0.5 мл MeOH и 1 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 100 °С, разбавляли 10 мл H₂O, экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Экстракт сушили безводным Na₂SO₄ и раствор пропустили через тонкий слой силикагеля, растворитель упаривали в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии.

Метил-2-(бензил(2-метилаллил)карбамоил)циклогекс-1-ен-1-карбоксилат



(35a). Получен из 200 мг (0.58 ммоль) *N*-бензил-2-бром-*N*-(2-метилаллил)циклогекс-1-ен-1-карбоксамида (**25a**). Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 8:1). Бесцветные кристаллы. Выход: 60 мг (25%). **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2939 (сл.), 1716 (ср.), 1631 (с.), 1435 (ср.), 1238 (ср.), 771 (о.с.). **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 $[M]^+$ (10), 268 (36), 240 (8), 167 (100), 160 (46), 91 (32), 79 (24). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м. д.: 1.64-1.65 (м, 8H, 2CH_3 , CH_2 , 1-ый и 2-ой ротамеры), 1.74 (уш.с, 2H, CH_2 , 1-ый ротамер), 2.33 (уш.с., 6H, 3CH_2 , 1-ый и 2-ой ротамеры), 3.41 (с, 3H, CH_3 , 1-ый ротамер), 3.64 (с, 2H, CH_2 , 1-ый ротамер), 3.68 (с, 3H, CH_3 , 2-ой ротамер), 3.98 (с, 2H, CH_2 , 2-ой ротамер), 4.39 (с, 2H, CH_2 , 2-ой ротамер), 4.59 (уш. с, 2H, CH_2 , 1-ый ротамер), 4.72 (с, 1H, $=\text{CH}_2$, 2-ой ротамер), 4.85 (с, 1H, $=\text{CH}_2$, 1-ый ротамер), 4.88 (с, 1H, $=\text{CH}_2$, 2-ой ротамер), 4.97 (с, 1H, $=\text{CH}_2$, 1-ый ротамер), 7.19-7.21 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.26-7.33 (м, 6H, $6\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый и 2-ой ротамеры), 7.38-7.39 (м, 2H, $2\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый и 2-ой ротамеры). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м. д.: 20.5 (CH_3 , 1-ый ротамер), 20.6 (CH_3 , 2-ой ротамер), 21.4 (CH_2 , 2-ой ротамер), 21.5 (CH_2 , 1-ый ротамер), 21.6 (CH_2 , 2-ой ротамер), 21.7 (CH_2 , 1-ый ротамер), 24.9 (CH_2 , 2-ой ротамер), 25.0 (CH_2 , 1-ый ротамер), 29.2 (CH_2 , 1-ый ротамер), 29.4 (CH_2 , 2-ой ротамер), 46.4 (CH_2 , 1-ый ротамер), 48.4 (CH_2 , 2-ой ротамер), 50.9 (CH_2 , 2-ой ротамер), 51.7 (CH_3 , 1-ый ротамер), 51.9 (CH_3 , 2-ой ротамер), 53.00 (CH_2 , 1-ый ротамер), 113.4 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$, 2-ой ротамер), 114.1 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$, 1-ый ротамер), 125.9 (C, 1-ый ротамер), 126.2 (C, 2-ой ротамер), 127.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый ротамер), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$, 2-ой ротамер), 128.0 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 2-ой ротамер), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый ротамер), 128.7 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 2-ой ротамер), 129.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, 1-ый ротамер), 136.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$, 2-ой ротамер), 137.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$, 1-ый ротамер), 140.0 (C, 1-ый ротамер), 140.4 (C, 2-ой ротамер), 145.2 (C, 1-ый ротамер), 146.0 (C, 2-ой ротамер), 166.6 (CO_2Me , 2-ой ротамер), 166.7 (CO_2Me , 1-ый ротамер), 172.6 ($\text{C}=\text{O}$, 2-ой ротамер), 172.7 ($\text{C}=\text{O}$, 1-ый ротамер). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, %: C 73.37; H 7.70; N 4.28. Найдено, %: C 73.41; H 7.75; N 4.37.

Метил-5-(бензил(2-метилпроп-1-ен-1-ил)карбамоил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксилат (36b). Получен из 250 мг (0.60 ммоль) *N*-бензил-5-бром-*N*-(2-

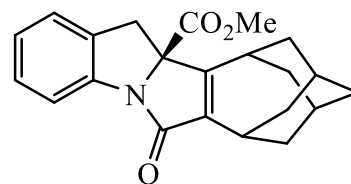


метилаллил)трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамида (**25b**). Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 9:1). Выход: 60 мг (25%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 88-89 °С. **ИК-спектр**, ν , см^{-1} : 2912 (с.), 1846 (ср.), 1710 (с.), 1674 (ср.), 1633 (с.), 1261 (ср.), 771 (о.с.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 393 $[M]^+$ (4), 233 (70), 145 (15), 91 (100). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 1.52 (д, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Гц, CH_3), 1.67 (д, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц, CH_3), 1.72-1.87 (м, 12H, 6 CH_2), 2.05 (т, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, 2CH), 2.34 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, CH), 3.03 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, CH), 3.22 (с, 3H, CH_3), 5.72-5.74 (м, 1H, CH), 7.23-7.39 (м, 5H, 5 $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 17.9 (CH_3), 21.9 (CH_3), 28.6 (2CH), 32.5 (CH), 33.1 (2 CH_2), 33.3 (2 CH_2), 35.7 (CH_2), 37.3 (CH), 51.2 (CH_2), 51.6 (CH_3), 124.1 ($=\text{CH}$), 127.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.8 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.3 (C), 136.6 (C), 137.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 155.5 (C), 168.1 (CO_2Me), 173.2 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$, %: C 76.30; H 7.94; N 3.56. Найдено, %: C 76.36; H 7.97; N 3.64. РСА: кристаллы выращены из циклогексана; $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$, $M = 395.76$, триклинные кристаллы, пространственная группа симметрии *P*-1, $a = 12.7500(9)$ Å, $b = 13.0627(9)$ Å, $c = 14.8304(10)$ Å, $\alpha = 87.090(2)^\circ$, $\beta = 88.393(2)^\circ$, $\gamma = 62.632(2)^\circ$; $V = 2190.7(3)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.200$ г/см³; MoK α (0.71073 Å); $F(000) = 853$; Θ диапазон 1.757-27.000°; $\mu = 0.078$ мм⁻¹; $h_{\text{min}} = -16$, $h_{\text{max}} = 16$, $k_{\text{min}} = -16$, $k_{\text{max}} = 16$, $l_{\text{min}} = -18$, $l_{\text{max}} = 18$; полное число откликов/уникальные отклики = 9550 / 8273; $T = 150$ К; окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0.0404$, $\omega R_2 = 0.0986$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0478$, $\omega R_2 = 0.1028$.

Общая методика получения полициклических соединений **39a,b**

В ампулу, заполненную аргоном, помещали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мольн.%), BINAP (6 мольн.%), соответствующий индол (**38a,b**) (1 экв.), 1.8 мл безводного метанола, после чего добавляли раствор TMEDA (2 экв.) и муравьиной кислоты (2 экв.) в 0.2 мл метанола. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. После завершения реакции растворитель упаривали в вакууме, а полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/ EtOAc 6:1).

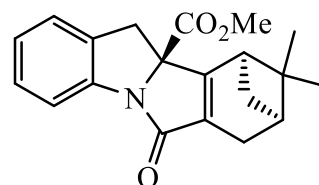
Метил-(13bR)-6-оксо-6,7,8,9,10,11,12,13-октагидро-7,11:9,13-диметаноциклонона[3,4]пирроло[1,2-*a*]индол-



13b(14H)-карбоксилат (39a). Получен из 150 мг (0.35 ммоль) метил-1-(5-бромтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбонил)-1*H*-индол-2-карбоксилата (**38a**) и 13 мг (0.021 ммоль) (*R*)-BINAP. Бесцветные кристаллы. Выход: 38 мг (31%). Т. пл. 214-215 °С. Анализ ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-3; *n*-гексан/2-пропанол 95/5; 1.2 мл/мин; $\lambda = 210$ нм): $t_r = 12.4$ мин, 23.7 мин (90% *ee*). **ИК-спектр, ν , см⁻¹:** 2916 (ср.), 2850 (ср.), 1708 (о.с.), 1685 (с.), 1481 (сл.), 1276 (с.), 752 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 349 [M]⁺ (12), 290 (80), 207 (8). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.63-1.93 (м, 10H, 5CH₂), 2.18 (д, 2H, $^4J_{HH} = 3.0$ Гц, CH₂), 2.64 (т, 1H, $^3J_{HH} = 5.6$ Гц, CH), 2.83 (т, 1H, $^3J_{HH} = 5.4$ Гц, CH), 3.16 (д, 1H, $^2J_{HH} = 15.8$ Гц, CH₂), 3.71 (с, 3H, CH₃), 3.73 (д, 1H, $^2J_{HH} = 16.8$ Гц, CH₂), 7.03 (тд, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, $^4J_{HH} = 0.9$ Гц, CH_{аром}), 7.15 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, CH_{аром}), 7.23 (т, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, CH_{аром}), 7.51 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.:** 27.1 (CH), 29.1 (CH), 29.2 (CH), 31.0 (CH), 32.6 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 33.2 (CH₂), 34.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 53.2 (CH₃), 77.7 (C), 116.6 (CH_{аром}), 124.4 (CH_{аром}), 125.3 (CH_{аром}), 128.1 (CH_{аром}), 134.0 (C_{аром}), 140.8 (C_{аром}), 143.4 (C), 165.1 (C), 171.3 (CO₂Me), 173.1 (C=O). Вычислено для C₂₂H₂₃NO₃, %: C 75.62; H 6.63; N 4.01. Найдено, %: C 75.68; H 6.67; N 4.12. РСА: кристаллы выращены из циклогексана; C₂₂H₂₃NO₃,

$M = 349.41$, моноклинные кристаллы, пространственная группа симметрии $P 2_1/c$, $a = 13.1393(4) \text{ \AA}$, $b = 10.8783(4) \text{ \AA}$, $c = 13.2348(5) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 115.0350(10)^\circ$; $V = 1713.97(11) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.354 \text{ г/см}^3$; $\text{MoK}\alpha$ ($0.71073 \text{ \AA}$); $F(000) = 744$; Θ диапазон $2.528\text{--}28.738^\circ$; $\mu = 0.090 \text{ мм}^{-1}$; $h_{\text{min}} = -17$, $h_{\text{max}} = 16$, $k_{\text{min}} = 0$, $k_{\text{max}} = 14$, $l_{\text{min}} = 0$, $l_{\text{max}} = 17$; полное число откликов/уникальные отклики = $8123 / 6725$; $T = 100 \text{ К}$; окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0.0462$, $\omega R_2 = 0.0959$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0621$, $\omega R_2 = 0.1048$.

Метил-(8*R*,10*R*,10*bR*)-9,9-диметил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6*H*-8,10-метанизоиндол[2,1-*a*]индол-10*b*(11*H*)карбоксилат (39*b*). Получен из 150



мг (0.37 ммоль) метил 1-((1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбонил)-1*H*-индол-2-карбоксилата (38*b*) и 13.9 мг (0.022 ммоль) (*R*)-BINAP. Бесцветные кристаллы. Выход: 30 мг (25%). Т. пл. $205\text{--}207^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +172.2$ (c 0.23, CHCl_3). Анализ ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-3; *n*-гексан/2-пропанол 95/5; 1.2 мл/мин; $\lambda = 210 \text{ нм}$): $t_r = 13.5$ мин, 14.3 мин (95% *ee*). **ИК-спектр, ν , см^{-1} :** 2951 (ср.), 2939 (ср.), 1728 (с.), 1708 (о. с.), 1477 (сл.), 1261 (с.), 771 (ср.), 752 (ср.). **Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 323 $[M]^+$ (10), 281 (14), 253 (10), 207 (62), 191 (10), 149 (20), 133 (10), 121 (10), 107 (20), 93 (22), 79 (20). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:** 0.76 (с, 3H, CH_3), 1.17-1.21 (м, 1H, CH), 1.38 (с, 3H, CH_3), 2.28-2.32 (м, 1H, CH), 2.45-2.57 (м, 2H, CH_2), 2.64-2.67 (м, 2H, CH_2), 3.21 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.0 \text{ Гц}$, CH_2), 3.65 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.0 \text{ Гц}$, CH_2), 3.67 (с, 3H, CH_3), 7.03 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Гц}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0 \text{ Гц}$, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.12-7.15 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.22-7.26 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.55 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8 \text{ Гц}$, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 20.8 (CH_3), 26.0 (CH_3), 26.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 40.5 (CH, C), 41.3 (CH), 53.0 (CH_3), 116.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 125.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 (C), 133.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.2 (C), 170.7 (CO_2Me), 173.1 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, %: C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33. Найдено, %: C, 74.36; H, 6.59; N, 4.42. **РСА:** кристаллы выращены из этилацетата; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, $M =$

323.38, орторомбические кристаллы, пространственная группа симметрии $P2ac2ab$, $a = 6.0157(3) \text{ \AA}$, $b = 12.6381(7) \text{ \AA}$, $c = 21.4061(13) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; $V = 1627.44(16) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.320 \text{ г/см}^3$; $\text{MoK}\alpha$ ($0.71073 \text{ \AA}$); $F(000) = 688$; Θ диапазон $2.494\text{--}26.997^\circ$; $\mu = 0.089 \text{ мм}^{-1}$; $h_{\text{min}} = -7$, $h_{\text{max}} = 7$, $k_{\text{min}} = -16$, $k_{\text{max}} = 16$, $l_{\text{min}} = -27$, $l_{\text{max}} = 23$; полное число откликов/уникальные отклики = 3564 / 3350; $T = 100 \text{ K}$; окончательные индексы [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0411$, $\omega R_2 = 0.0909$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0448$, $\omega R_2 = 0.0923$.

3.3.3 Синтез нерацемических инданонов 43a,b

Общая методика синтеза рацемических индан-1-онов 43a,b

В ампулу, заполненную аргоном, помещали $[\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2]$ (5 мольн.%), раствор неперелетного кетона **43a,b** в 0.5 мл ДМФА, DIPEA (2 экв.) и 1 мл ДМФА. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 48 ч. После чего реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Затем объединенные органические фазы промывали водой и сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении.

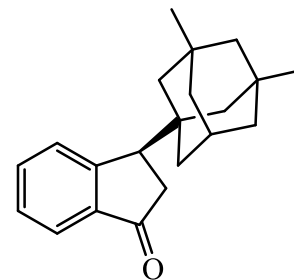
Общая методика синтеза нерацемических индан-1-онов 43a,b

В ампулу, заполненную аргоном, помещали NiBr_2 (5 мольн.%) и лиганд **L1** (6 мольн.%) и 1 мл ДМФА. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли Li_2CO_3 (3 экв.), Mn (3 экв.), H_2O (1 экв.) и соответствующий неперелетный кетон **42a,b** в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Затем раствор выливали в небольшое количество воды и подкисляли HCl до pH = 5-6. После чего добавляли EtOAc и органический слой дополнительно промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении.

(R)-3-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)индан-1-он

(43a). Получен из 260 мг (0.70 ммоль) (E)-1-(2-бромфенил)-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)проп-2-ен-1-

она **42a**. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 0-1%). Бесцветное

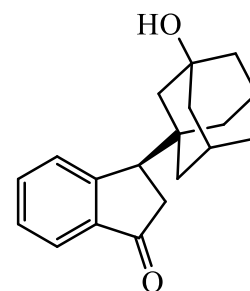


масло. Выход: 90 мг (44 %). $[\alpha]^{20}_D = -41.8$ (с 0.67, CHCl₃). Анализ ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-3; *n*-гексан/2-пропанол 20:1; 1.2 мл/мин; $\lambda = 210$ нм): $t_r = 4.0$ мин (*S*)-изомер, 4.6 мин (*R*)-изомер (90% *ee*). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 294 [M]⁺ (5), 164 (12), 163 (100), 107 (60), 103 (4), 77 (5). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.:** 0.77 (с, 6H, 2CH₃), 0.97-1.13 (м, 4H, 2CH_{2Ad}), 1.17-1.47 (м, 8H, 4CH_{2Ad}), 2.01-2.04 (м, 1H, CH_{Ad}), 2.58 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 18.8$ Гц, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц, CH₂), 2.72 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 18.8$ Гц, $^3J_{HH} = 1.8$ Гц, CH₂), 3.07 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, CH), 7.34-7.39 (м, 1H, CH_{аром}), 7.53-7.54 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.72 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.:** 29.3 (CH_{Ad}), 30.6 (2CH₃), 31.0 (C_{Ad}), 31.1 (C_{Ad}), 38.1 (C_{Ad}), 38.4 (CH_{2Ad}), 39.8 (CH_{2Ad}), 42.9 (2CH_{2Ad}), 45.9 (CH_{2Ad}), 46.1 (CH_{2Ad}), 49.2 (CH), 50.8 (CH₂), 123.2 (CH_{аром}), 127.4 (CH_{аром}), 128.4 (CH_{аром}), 133.4 (CH_{аром}), 137.7 (C_{аром}), 155.1 (C_{аром}), 206.7 (C=O). Вычислено для C₂₁H₂₆O, %: С 85.67; Н 8.90. Найдено, %: С 85.71; Н 8.94.

(R)-3-(3-Гидроксиадамантан-1-ил)индан-1-он (43b).

Получен из 200 мг (0.55 ммоль) (E)-1-(2-бромфенил)-3-(3-гидроксиадамантан-1-ил)проп-2-ен-1-она **42b**. Продукт

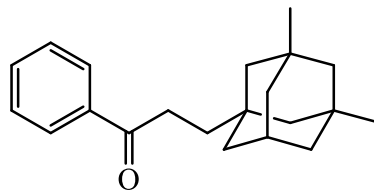
очищали колоночной хроматографией (элюент – петролейный эфир/EtOAc 5:1). Бесцветные кристаллы.



Выход: 45 мг (30 %). Т. пл. 188-190 °С. $[\alpha]^{20}_D = -45.6$ (с 0.6, CHCl₃). Анализ ВЭЖХ (колонок Chiralpak AD-3R; подвижная фаза: MeOH; изократический режим; 0.4 мл/мин; $\lambda = 230$ нм): $t_r = 4.3$ мин (*R*)-изомер, 13.2 мин (*S*)-изомер (90% *ee*). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 182 [M]⁺ (8), 207 (9), 151 (24), 132 (100), 131 (15), 93 (16), 77 (10), 55 (4). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.:** 1.23-1.65 (м, 12H, 6CH_{2Ad}), 1.72 (уш. с, OH), 2.17 (к, 2H, $^3J_{HH} = 2.8$ Гц, 2CH_{Ad}), 2.58-2.73

(м, 2H, CH₂), 3.13 (дд, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Гц, ⁴J_{HH} = 1.7 Гц, CH), 7.35-7.39 (м, 1H, CH_{аром}), 7.51-7.54 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.72 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.:** 30.3 (2CH_{Ad}), 35.2 (CH_{2Ad}), 38.0 (CH_{2Ad}), 38.4 (CH_{2Ad}), 39.8 (CH_{2Ad}), 39.9 (C_{Ad}), 44.5 (2CH_{2Ad}), 47.6 (CH₂), 48.9 (CH), 68.7 (C-OH), 123.4 (CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 128.3 (CH_{аром}), 133.6 (CH_{аром}), 137.7 (C_{аром}), 154.6 (C_{аром}), 206.3 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₂O₂, %: С 80.82; Н 7.85. Найдено, %: С 80.87; Н 7.89.

3-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-1-фенилпропан-1-он (44a). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 296 [M]⁺ (20), 177 (8), 163 (100), 120 (28), 107 (44), 105 (66), 91 (10), 77 (20). **Спектр ЯМР ¹H**



(CDCl₃), δ, м. д.: 0.82 (с, 6H, 2CH₃), 1.07-1.19 (м, 6H, 3CH_{2Ad}), 1.31-1.36 (м, 6H, 3CH_{2Ad}), 1.52-1.56 (м, 2H, CH₂), 2.05-2.08 (м, 1H, CH_{Ad}), 2.90-2.94 (м, 2H, CH₂), 7.44-7.48 (м, 2H, 2CH_{аром}), 7.53-7.57 (м, 1H, CH_{аром}), 7.95-7.97 (м, 2H, 2CH_{аром}). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.:** 29.7 (CH_{Ad}), 30.6 (2CH₃), 31.2 (2C_{Ad}), 32.5 (CH_{2Ad}), 33.8 (C_{Ad}), 37.8 (CH_{2Ad}), 40.8 (CH_{2Ad}), 43.3 (2CH_{2Ad}), 48.6 (CH_{2Ad}, CH₂), 51.2 (CH₂), 128.1 (2CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 137.1 (C_{аром}), 201.3 (C=O). Вычислено для C₂₁H₂₈O, %: С 85.08; Н 9.52. Найдено, %: С 85.14; Н 9.56.

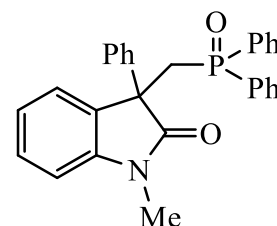
3.3.4 Синтез оксиндолов 50a-d и амида 51

Общая методика каскадной реакции Хека / фосфорилирования

В ампулу, заполненную аргоном, помещали гидрофосфорильное соединение **49a-c** (0.71 ммоль), амид **48a,b** (0.55 ммоль), PdCl₂ (0.055 ммоль), лиганд (0.11 ммоль), K₂CO₃ (1.10 ммоль) и CH₃CN (2 мл). Ампулу запаивали и содержимое перемешивали 30 ч при 80 °С. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (3×15 мл), органический слой отделяли и сушили безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме,

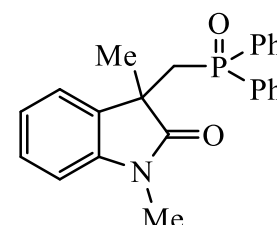
продукт выделяли методом колоночной хроматографии.

3-Дифенилфосфорилметил-1-метил-3-фенилиндолин-2-он (50a). Получен из 200 мг (0.55 ммоль) *N*-(2-иодфенил)-*N*-метил-2-фенилакриламида



(48a). Желтые кристаллы. Выход: 140 мг (58%). Т. пл. 151-152 °C (CHCl₃). $[\alpha]_D^{20} = +4.7$ (с 0.4, CHCl₃). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 88/12, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210, 230$ нм) $t_R = 36.1$ мин, 45.4 мин (13% *ee*). **ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$:** 2970 (сл.), 1708 (с., C=O), 1612 (ср.), 1492 (ср.), 1469 (ср.), 1438 (ср.), 1373 (ср.), 1350 (ср.), 1184 (ср., P=O), 1114 (ср.), 740 (о.с.), 694 (о.с.), 663 (с.), 540 (с.), 513 (с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.:** 3.01 (с, 3H, CH₃), 3.22 (дд, 1H, $^2J_{HP} = 14.8$ Гц, $^2J_{HH} = 10.0$ Гц, CH₂), 3.70 (дд, 1H, $^2J_{HP} = 14.8$ Гц, $^2J_{HH} = 10.0$ Гц, CH₂), 6.70-7.75 (м, 2H, CH_{аром}), 7.03 (д, 1H, $^3J_{HP} = 7.6$ Гц, CH_{аром}), 7.18-7.25 (м, 4H, CH_{аром}), 7.27-7.43 (м, 8H, CH_{аром}), 7.44-7.56 (м, 4H, CH_{аром}). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.:** 26.8 (CH₃), 38.6 (д, $^1J_{CP} = 69.0$ Гц, CH₂), 52.7 (д, $^2J_{CP} = 2.9$ Гц, C), 108.4 (2CH), 122.0 (2CH), 126.6 (2CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (д, $^3J_{CP} = 4.8$ Гц, CH), 128.5 (д, $^2J_{CP} = 7.6$ Гц, CH), 128.6 (2CH), 129.1 (д, $^3J_{CP} = 2.9$ Гц, CH), 130.6 (д, $^2J_{CP} = 8.6$ Гц, CH), 130.8 (д, $^2J_{CP} = 8.6$ Гц, CH), 131.2 (д, $^3J_{CP} = 2.9$ Гц, CH), 131.5 (д, $^3J_{CP} = 1.9$ Гц, CH), 133.3 (д, $^1J_{CP} = 100.0$ Гц, C), 133.7 (д, $^1J_{CP} = 100.0$ Гц, C), 140.8 (д, $^3J_{CP} = 12.4$ Гц, C), 144.3 (C), 177.6 (C=O). **Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м. д.:** 25.47. **Масс-спектр (MALDI-TOF):** найдено m/z 438.1621 [M+H]⁺; вычислено для C₂₈H₂₅NO₂P⁺ 438.1617.

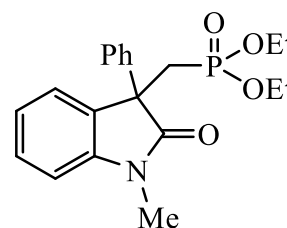
3-Дифенилфосфорилметил-1,3-диметилиндолин-2-он (50b). Получен из 200 мг (0.66 ммоль) *N*-(2-иодфенил)-*N*-метилметакриламида (48b). Желтые кристаллы. Выход: 90 мг (36%). Т. пл. 160-161 °C (CHCl₃).



$[\alpha]_D^{20} = -6.0$ (с 0.4, CHCl₃). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH = 90/10, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210, 230$ нм) $t_R = 35.9$ мин, 38.8 мин (15% *ee*). **ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$:** 2966 (сл.), 1705 (с., C=O), 1612 (ср.), 1492 (ср.), 1469 (ср.),

1435 (ср.), 1377 (ср.), 1350 (ср.), 1184 (ср., P=O), 1118 (ср.), 740 (о.с.), 694 (о.с.), 663 (с.), 536 (с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 1.40 (с, 3H, CH_3), 2.83 (дд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 15.2$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Гц, CH_2), 2.98 (с, 3H, CH_3), 3.05 (дд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 14.8$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Гц, CH_2), 6.64 (д, 1H, $^3J_{\text{HP}} = 8.0$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.76 (т, 1H, $^3J_{\text{HP}} = 7.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.11-7.15 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.25-7.39 (м, 6H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.43-7.48 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.52-7.57 (м, 2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 26.4 (CH_3), 26.9 (д, $^3J_{\text{CP}} = 11.5$ Гц, CH_3), 37.6 (д, $^1J_{\text{CP}} = 71.8$ Гц, CH_2), 45.5 (д, $^2J_{\text{CP}} = 3.9$ Гц, C), 107.9 (2CH), 122.2 (2CH), 124.9 (CH), 128.0 (2CH), 128.3 (д, $^2J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц, CH), 128.4 (д, $^2J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц, CH), 130.5 (д, $^2J_{\text{CP}} = 9.6$ Гц, CH), 130.8 (д, $^2J_{\text{CP}} = 9.5$ Гц, CH), 131.4 (д, $^2J_{\text{CP}} = 13.3$ Гц, CH), 131.5 (д, $^3J_{\text{CP}} = 2.8$ Гц, CH), 133.2 (д, $^1J_{\text{CP}} = 98.7$ Гц, C), 133.9 (д, $^1J_{\text{CP}} = 98.7$ Гц, C), 143.0 (C), 179.5 (д, $^3J_{\text{CP}} = 3.9$ Гц, C=O). **Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м. д.:** 26.34. **Масс-спектр (MALDI-TOF):** найдено m/z 376.1455 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{P}^+$ 376.1461.

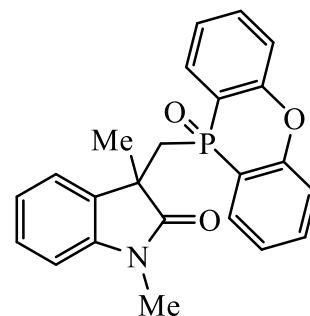
Диэтил-(1-метил-2-оксо-3-фенилиндолин-3-ил)метилфосфонат (50с). Получен из 200 мг (0.55 ммоль) *N*-(2-иодфенил)-*N*-метил-2-фенилакриламида (48а). Желтое масло. Выход: 30 мг (15%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.5$ (с 0.4, CHCl_3). Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-



PrOH = 88/12, 1.2 мл/мин, $\lambda = 210, 230$ нм) $t_{\text{R}} = 12.8$ мин, 15.7 мин (5% *ee*). **ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$:** 3460 (сл.), 2981 (сл.), 1712 (с., C=O), 1612 (ср.), 1492 (ср.), 1469 (ср.), 1446 (сл.), 1373 (ср.), 1346 (ср.), 1242 (ср., P=O), 1053 (с.), 1018 (о.с.), 964 (о.с.), 748 (с.), 694 (с.), 540 (с.), 513 (с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 1.05-1.13 (м, 6H, CH_3); 2.74 (дд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 18.0$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ Гц, CH_2), 3.02 (дд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 18.0$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ Гц, CH_2), 3.21 (с, 3H, CH_3), 3.50-3.60 (м, 1H, CH_2O), 3.70-3.80 (м, 1H, CH_2O), 3.80-3.88 (м, 2H, CH_2O), 6.89 (д, 1H, $^3J_{\text{HP}} = 8.0$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.10 (т, 1H, $^3J_{\text{HP}} = 7.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.19-7.37 (м, 8H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:** 16.3 (д, $^3J_{\text{CP}} = 4.7$ Гц, CH_3), 26.9 (д, $^3J_{\text{CP}} = 20.1$ Гц, CH_3), 34.0 (д, $^1J_{\text{CP}} = 142.8$ Гц, CH_2), 52.3 (д, $^2J_{\text{CP}} = 2.8$ Гц, C),

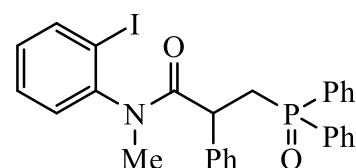
61.4 (д, $^2J_{CP} = 5.7$ Гц, CH₂O), 61.7 (д, $^2J_{CP} = 5.7$ Гц, CH₂O), 108.4 (CH), 122.3 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (2CH), 127.6 (CH), 128.7 (2CH), 128.8 (CH), 130.5 (д, $^3J_{CP} = 2.9$ Гц, C), 140.3 (д, $^3J_{CP} = 17.2$ Гц, C), 144.4 (C), 177.6 (д, $^3J_{CP} = 3.8$ Гц, C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м. д.: 26.09. Масс-спектр (MALDI-TOF): найдено m/z 374.1495 [M+H]⁺; вычислено для C₂₀H₂₅NO₄P⁺ 374.1516.

1,3-Диметил-3-[(10-оксифеноксафосфинин-10-ил)метил]индолин-2-он (50d). Получен из 200 мг (0.66 ммоль) *N*-(2-иодфенил)-*N*-метилметакриламида (**48b**).



Желтые кристаллы. Выход: 70 мг (27%). Т. пл. 195-196 °C (CCl₄). $[\alpha]_D^{20} = -6.6$ (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3421 (сл.), 2970 (сл.), 1708 (ср., C=O), 1654 (ср., C=O), 1593 (ср.), 1465 (ср.), 1431 (с.), 1323 (ср.), 1269 (ср.), 1176 (ср., P=O), 1118 (ср.), 1083 (ср.), 883 (ср.), 748 (о.с.), 694 (ср.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.26 (с, 3H, CH₃), 2.64 (с, 3H, CH₃), 2.76 (т, 1H, $^2J_{HP} = 15.0$ Гц, CH₂), 3.09 (т, 1H, $^2J_{HP} = 15.0$ Гц, CH₂), 6.44-6.53 (м, 2H, CH_{аром}), 6.86 (т, 1H, $^3J_{HP} = 6.4$ Гц, CH_{аром}), 7.00-7.54 (м, 6H, CH_{аром}), 7.60-7.77 (м, 3H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 26.1 (CH₃), 28.0 (д, $^3J_{CP} = 15.3$ Гц, CH₃), 40.6 (д, $^1J_{CP} = 79.5$ Гц, CH₂), 44.9 (д, $^2J_{CP} = 2.8$ Гц, C), 108.0 (CH), 113.2 (д, $^1J_{CP} = 98.0$ Гц, C), 115.0 (д, $^1J_{CP} = 98.0$ Гц, C), 117.5 (д, $^3J_{CP} = 6.7$ Гц, CH), 118.2 (д, $^3J_{CP} = 6.7$ Гц, CH), 122.4 (CH), 123.2 (CH), 123.6 (д, $^2J_{CP} = 10.6$ Гц, CH), 123.9 (д, $^2J_{CP} = 10.6$ Гц, CH), 128.0 (CH), 130.2 (д, $^3J_{CP} = 4.7$ Гц, CH), 132.2 (д, $^3J_{CP} = 4.7$ Гц, CH), 133.4 (CH), 133.8 (CH), 142.5 (C), 145.4 (C), 154.7 (д, $^2J_{CP} = 3.4$ Гц, C), 155.0 (д, $^2J_{CP} = 3.4$ Гц, C), 177.9 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl₃), δ , м. д.: 3.35. Вычислено для C₂₃H₂₀NO₃P, %: C, 70.87; H, 5.16; N, 3.63. Найдено, %: C, 70.94; H, 5.18; N, 3.60.

3-Дифенилфосфорил-*N*-(2-иодфенил)-*N*-метил-2-фенилпропанамида (51). Получен из 200 мг (0.55 ммоль) *N*-(2-иодфенил)-*N*-метил-2-фенилакриламида (**48a**). Желтое масло. Выход: 150 мг (62%). Смесь



диастереомеров **A** и **B**. **ИК-спектр**, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2966 (сл.), 1651 (с., C=O), 1577 (сл.), 1469 (ср.), 1435 (ср.), 1377 (ср.), 1288 (ср., P=O), 1180 (ср.), 1114 (ср.), 744 (о.с.), 694 (о.с.), 536 (с.), 513 (с.). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 2.45 (ддд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 15.1$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Гц, CH_2 , **A**), 3.03 (с, 3H, CH_3 , **A**), 3.08 (с, 3H, CH_3 , **B**), 3.10-3.18 (м, 2H, CH_2 , **B**), 3.58 (ддд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 15.1$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, CH_2 , **A**), 3.82 (тд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 9.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Гц, CH , **B**), 3.97 (ддд, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 12.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 3.8$ Гц, CH , **A**), 6.39 (дд, 1H, $^3J_{\text{HP}} = 7.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$, **B**), 6.76-6.78 (м, 3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, **A**), 6.87-7.25 (м, 12H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, **A** и **B**), 7.30-7.52 (м, 12H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, **A** и **B**), 7.58-7.70 (м, 5H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, **A** и **B**), 7.77-7.83 (м, 4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, **A**), 7.88 (дд, 1H, $^3J_{\text{HP}} = 7.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, $\text{CH}_{\text{аром}}$, **B**). **Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3)**, δ , м. д.: 29.4 (**B**), 30.4 (**A**). **Масс-спектр (MALDI-TOF)**: найдено m/z 566.0728 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{INO}_2\text{P}^+$ 566.0740.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что производные циклогексан-1,2-диамина могут выступать в качестве хиральных индукторов в Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, обеспечивая энантиоселективность реакции до 80%. Установлено влияние заместителей на энантиоселективность реакции. Наибольшие энантиомерные избытки индолинов достигаются при использовании в качестве лиганда (1*R*,2*R*)-*N,N'*-бис(4-фторбензил)циклогексан-1,2-диамина.
2. Впервые реализована асимметрическая внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием циклоалкенилбромидных субстратов (до 90% *ee*). Показано, что Pd-катализируемая циклизация непредельных амидов (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты протекает диастереоселективно.
3. Предложены методы получения аннелированных гетероциклических производных гомоадамантана путем Pd-катализируемой восстановительной реакции Хека и каскадной реакции Хека / цианирования.
4. Впервые проведена энантио- и диастереоселективная восстановительная циклизация Хека / деароматизация, производных индола, содержащих гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-еновый фрагменты.
5. Показано, что внутримолекулярная восстановительная циклизация адамантилсодержащих енонов в присутствии генерируемого *in situ* комплекса Ni(0) с хиральным бис-оксазолиновым лигандом протекает с высокой энантиоселективностью (до 99% *ee*). Данная реакция служит удобным подходом к синтезу 3-адамантилзамещенных индан-1-онов.
6. Разработан подход к синтезу фосфорсодержащих оксиндолов на основе каскадной реакции *орто*-иоданилидов метакриловой и 2-фенилакриловой кислот и гидрофосфорильных соединений в присутствии каталитической

системы $\text{PdCl}_2/(\text{R,R})\text{-DIOP}$. Впервые показана возможность асимметрической индукции в данной реакции.

7. Установлена высокая антивирусная активность одного из аннелированных производных гомоадамантана в отношении H1N1, а также способность некоторых из синтезированных производных гомоадамантана стимулировать потребление глюкозы и выработку лактата клетками линии HepG2.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Cacchi, S. Palladium-catalyzed conjugate addition reaction of aryl iodides with α,β -unsaturated ketones / S. Cacchi, A. Arcadi // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – P. 4236–4240.
2. Ekebergh, A. Total Synthesis of Nostodione A, a Cyanobacterial Metabolite / A. Ekebergh, A. Borje, J. Martensson // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 6274–6277.
3. Fan, W. Y. A straightforward and efficient synthetic access to biologically active marine sesterterpenoids, sesterstatins 4 and 5 / W. Y. Fan, Z. L. Wang, H. C. Li, J. S. Fossey, W. P. Deng // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – P. 2961–2963.
4. Diethelm, S. Total synthesis of ($\pm$)-Gelsemoxonine / S. Diethelm, E. M. Carreira // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 8500–8503.
5. Zheng, Y. Short synthesis of the monoterpene indole alkaloid ($\pm$)-arbornamine / Y. Zheng, B. B. Yue, K. Wei, Y. R. Yang // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – P. 4867–4870.
6. Dieck, H. A. Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions / H. A. Dieck, R. F. Heck // *J. Org. Chem.* – 1974. – V. 96. – P. 1133–1136.
7. Cabri, W. Recent developments and new perspectives in the Heck reaction / W. Cabri, I. Candiani // *Acc. Chem. Res.* – 1995. – V. 28. – P. 2–7.
8. Crisp, G. T. Variations on a theme – recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis / G. T. Crisp // *Chem. Soc. Rev.* – 1998. – V. 27. – P. 427–436.
9. Cabri, W. Heck reaction on anthraquinone derivatives: ligand, solvent and salt effects / W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santo // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56. – P. 5796–5800.
10. Ozawa, F. Catalytic asymmetric arylation of 2,3-dihydrofuran with aryl triflates / F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – P. 1417–1419.

11. Amatore, C. Mechanistic and kinetic studies of palladium catalytic systems / C. Amatore, A. Jutand // *J. Organomet. Chem.* – 1999. – V. 576. – P. 254–278.
12. Amatore, C. Anionic Pd(0) and Pd(II) intermediates in palladium-catalyzed Heck and cross-coupling reactions / C. Amatore, A. Jutand // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – V. 33. – P. 314–321.
13. Oxtoby, L. J. Palladium-catalyzed reductive Heck coupling of alkenes / L. J. Oxtoby, J. A. Gurak, S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, K. M. Engle // *Trends Chem.* – 2019. – V. 1. – P. 572–587.
14. Diccianni, J. Mechanisms of nickel-catalyzed coupling reactions and applications in alkene functionalization / J. Diccianni, Q. Lin, T. Diao // *Acc. Chem. Res.* – 2020. – V. 53. – P. 906–919.
15. Nilvebrant, L. Tolterodine – a new bladder-selective antimuscarinic agent / L. Nilvebrant, K. E. Andersson, P. G. Gillberg, M. Stahl, B. Sparf // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – V. 327. – P. 195–207.
16. Froimowitz, M. Slow-onset, long-duration 3-(3',4'-dichlorophenyl)-1-indanamine monoamine reuptake blockers as potential medications to treat cocaine abuse / M. Froimowitz, K. M. Wu, A. Moussa, R. M. Haidar, J. Jurayj, C. George, E. L. Gardner // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. – P. 4981–4992.
17. Gradin, K. Cardiovascular Effects of Irindalone, a New 5₂-Serotonergic Antagonist, in the Rat / K. Gradin, S. Carlsson, T. Hedner, B. Persson // *Pharmacol. Toxicol.* – 1990. – V. 67. – P. 199–204.
18. Mannathan, S. Enantioselective intramolecular reductive Heck reaction with a palladium/monodentate phosphoramidite catalyst / S. Mannathan, S. Raoufmoghaddam, J. N. H. Reek, J. G. de Vries, A. J. Minnaard // *ChemCatChem.* – 2017. – V. 9. – P. 551–554.
19. Lin, L. L. Comparing nickel- and palladium-catalyzed Heck reactions / L. L. Lin, L. Liu, Y. Fu, S. W. Luo, Q. Chen, Q. X. Guo // *Organometallics.* – 2004. – V. 23. – P. 2114–2123.
20. Menezes da Silva, V. H. N-heterocyclic carbene based nickel and palladium

- complexes: A DFT comparison of the Mizoroki–Heck catalytic cycles / V. H. Menezes da Silva, A. A. C. Braga, T. R. Cundari // *Organometallics*. – 2016. – V. 35. – P. 3170–3181.
21. Qin, X. Asymmetric hydroarylation of enones via nickel-catalyzed 5-*endo-trig* cyclization / X. Qin, M. W. Yao Lee, J. S. Zhou // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – P. 5990–5994.
22. Yang, F. Nickel-catalyzed asymmetric intramolecular reductive Heck reaction of unactivated alkenes / F. Yang, Y. Jin, C. Wang // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – P. 6989–6994.
23. Zhang, Z. M. Palladium-Catalyzed Enantioselective Reductive Heck Reactions: Convenient Access to 3,3-Disubstituted 2,3-Dihydrobenzofuran / Z. M. Zhang, B. Xu, Y. Qian, L. Wu, Y. Wu, L. Zhou, Y. Liu, J. Zhang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57. – P. 10373–10377.
24. Wang, Q. Cobalt-Catalyzed Intramolecular Enantioselective Reductive Heck Reaction toward the Synthesis of Chiral 3-Trifluoromethylated Oxindoles / Q. Wang, Z. S. Ruan, H. P. Wang, R. X. Liang, Y. Y. Hu, Y. X. Jia // *J. Org. Chem.* – 2024. – V. 89. – P. 17133–17140.
25. Wang, B. Pd-catalyzed asymmetric intramolecular dearomatizing reductive Heck reaction of indoles / B. Wang, J. K. Gao, S. Sun, Z. L. Shen, Y. F. Yang, R. X. Liang, Y. X. Jia // *Org. Lett.* – 2024. – V. 26. – P. 3739–3743.
26. Shen, C. Enantioselective arylation dearomatization of indoles via Pd-catalyzed intramolecular reductive Heck reactions / C. Shen, R. R. Liu, R. J. Fan, Y. L. Li, T. F. Xu, J. R. Gao, Y. X. Jia // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – P. 4936–4939.
27. Qin, X. Nickel-catalyzed asymmetric reductive Heck cyclization of aryl halides to afford indolines / X. Qin, M. W. Y. Lee, J. S. Zhou // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – P. 12723–12726.
28. Liang, R. X. Palladium-catalyzed asymmetric dearomative alkenylation of indoles through a reductive-Heck reaction / R. X. Liang, R. Z. Yang, R. R. Liu, Y. X. Jia // *Org. Chem. Front.* – 2018. – V. 5. – P. 1840–1843.

29. Han, M. L. Pd-catalyzed asymmetric dearomatization of indoles via decarbonylative Heck-type reaction of thioesters / M. L. Han, W. Huang, Y. W. Liu, M. Liu, H. Xu, H. Xiong, H. X. Dai // *Org. Lett.* – 2020. – V. 23. – P. 172–177.
30. Hu, Y. Y. Nickel-Catalyzed Enantioselective Dearomative Heck-Reductive Allylic Defluorination Reaction of Indoles / Y. Y. Hu, X. Q. Xu, W. C. Deng, R. X. Liang, Y. X. Jia // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – P. 6122–6127.
31. Ma, Y. Palladium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Heck Dearomative Annulation of Indoles with *N*-Tosylhydrazones / Y. Ma, Q. H. Liu, Y. P. Han // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88. – P. 15881–15893.
32. Petrone, D. A. Pd(0)-Catalyzed Dearomative Diarylation of Indoles / D. A. Petrone, M. Kondo, N. Zeidan, M. Lautens // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – P. 5684–5691.
33. Weng, J. Q. Palladium-catalyzed dearomative arylphosphorylation of indoles / J. Q. Weng, L. L. Xing, W. R. Hou, R. X. Liang, Y. X. Jia // *Org. Chem. Front.* – 2019. – V. 6. – P. 1577–1580.
34. Zeidan, N. Palladium-catalyzed arylation/heteroarylation of indoles: access to 2,3-functionalized indolines / N. Zeidan, T. Beisel, R. Ross, M. Lautens // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 7332–7335.
35. Li, F. Palladium-Catalyzed Domino Heck/Cross-Coupling Cyclization Reaction: Diastereoselective Synthesis of Furan-Containing Indolines / F. Li, Y. Yuan, D. Lyu, Y. Yi, J. Zhang, T. Sun, G. Gao // *J. Org. Chem.* – 2024. – V. 89. – P. 7552–7560.
36. Qi, H. Pd-catalyzed cascade intramolecular Heck cyclization/dearomatization of indoles for the construction of two all-carbon quaternary centers / H. Qi, D. Chi, J. He, L. Wang, S. Chen // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – P. 8880–8885.
37. Tong, X. Visible-Light-Induced Tandem Nickel-Catalyzed Heck Cyclization/Self-Promoted [2+2] Intermolecular Cycloaddition / X. Tong, L. Ren, Y. Wang, D. Zhang, J. Li, C. Xia // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – P. 2775–2781.
38. Shields, B. J. Long-lived charge-transfer states of nickel(II) aryl halide

complexes facilitate bimolecular photoinduced electron transfer / B. J. Shields, B. Kudisch, G. D. Scholes, A. G. Doyle // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – V. 140. – P. 3035–3039.

39. Cavedon, C. Intraligand charge transfer enables visible-light-mediated nickel-catalyzed cross-coupling reactions / C. Cavedon, S. Gisbertz, S. Reischauer, S. Vogl, E. Sperlich, J. H. Burke, R. F. Wallick, S. Schrottke, W. H. Hsu, L. Anghileri, Y. Pfeifer, N. Richter, C. Teutloff, H. Müller-Werkmeister, D. Cambié, P. H. Seeberger, J. Vura-Weis, R. M. van der Veen, A. Thomas, B. Pieber // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2022. – V. 134. – e202211433.

40. Zhou, M. B. Alkylation of Terminal Alkynes with Transient σ -Alkylpalladium(II) Complexes: A Carboalkynylation Route to Alkyl-Substituted Alkynes / M. B. Zhou, X. C. Huang, Y. Y. Liu, R. J. Song, J. H. Li // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 1843–1846.

41. Wu, X. X. Domino Heck/Hiyama cross-coupling: Trapping of the σ -alkylpalladium intermediate with arylsilanes / X. X. Wu, H. Ye, G. Jiang, L. Hu // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19. – P. 4254–4257.

42. Fang, C. Palladium/XuPhos-catalyzed enantioselective cascade Heck/intermolecular C(sp²)-H alkylation reaction / C. Fang, Q. P. Wang, B. Xu, Z. M. Zhang, J. Zhang // *Chem. Sci.* – 2024. – V. 15. – P. 5573–5580.

43. Dong, K. Palladium/Xu-Phos-Catalyzed Enantioselective Cascade Heck/Intermolecular Direct Heteroarylation Reaction / K. Dong, C. Fang, Z. Li, B. Xu, Z. M. Zhang, J. Zhang // *Chin. J. Chem.* – 2025. – V. 43. – P. 2199–2205.

44. Newman, S. G. Palladium-catalyzed carbohalogenation: bromide to iodide exchange and domino processes / S. G. Newman, J. K. Howell, N. Nicolaus, M. Lautens // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 14916–14919.

45. Naveen, J. Palladium-Catalyzed Cascade Heck Coupling and Annulation Pathway to Versatile Tricyclic Oxaspirosuccinimide Motifs / J. Naveen, G. Satyanarayana // *ChemCatChem.* – 2025. – V. 17. – e202402076.

46. Guo, L. N. Synthesis of Indene and Naphthalene Derivatives by a

- Palladium-Catalyzed Domino Carbopalladation/Cyclization/Coupling Process / L. N. Guo, X. H. Duan, J. Hu, H. P. Bi, X. Y. Liu, Y. M. Liang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – P. 1418–1425.
47. Zhu, J. W. Stereoselective 1,2-dicarbofunctionalization of trisubstituted alkenes by palladium-catalyzed Heck/Suzuki or Heck/Sonogashira domino sequence / J. W. Zhu, B. Zhou, Z. Y. Cao, R. X. Liang, Y. X. Jia // *CCS Chem.* – 2021. – V. 3. – P. 2340–2349.
48. Jia, Y. EMM-Promoted Pd-Catalyzed Solid State Intramolecular Heck-Type Cyclization/Boronation and Suzuki Couplings: Access to Functionalized Indolines / Y. Jia, H. Wang, J. Guo, F. Zhang, L. Zhang, X. Li, Y. Zhao, X. Bao, Q. Liu, X. Li, H. Liu // *J. Org. Chem.* – 2024. – V. 89. – P. 6704–6713.
49. Lakshminarayana, B. Design and Synthesis of Silica Supported Pd Nanoparticles: Application to Cascade Reactions / B. Lakshminarayana, P. S. Waghmare, A. G. K. Reddy, G. Satyanarayana, C. Subrahmanyam // *Catal. Lett.* – 2024. – V. 154. – P. 1404–1410.
50. Zhou, P. X. Palladium-Catalyzed Domino Heck/Decarboxylative Cyanomethylation of Indoles and Alkenes with Cyanoacetate Salts / P. X. Zhou, Y. Liu, M. Li, H. Chen, T. Wu, X. Chen, K. Wang, F. Ren, Y. Fu, Y. M. Liang // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – P. 4389–4395.
51. Tong, S. Catalytic enantioselective double carbopalladation/C–H functionalization with statistical amplification of product enantiopurity: a convertible linker approach / S. Tong, A. Limouni, Q. Wang, M. X. Wang, J. Zhu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – P. 14192–14196.
52. Koy, M. Synthesis of all-carbon quaternary centers by palladium-catalyzed olefin dicarbofunctionalization / M. Koy, P. Bellotti, F. Katzenburg, C. G. Daniliuc, F. Glorius // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – P. 2375–2379.
53. Li, P. Pd/Cu-Cocatalyzed Asymmetric Cascade Heck/Tsuji–Trost Reaction to Access Non-natural Tryptophans / P. Li, Y. Zhang, Z. Liu, Q. Kong, L. Fu, X. Huo // *Org. Lett.* – 2024. – V. 26. – P. 10356–10363.

54. Guo, S. An approach to unsymmetrical 3,3'-diindolylmethanes through Pd-catalyzed cascade Heck cyclization of allenamides and *o*-ethynylanilines / S. Guo, J. Chen, M. Yi, L. Dong, A. Lin, H. Yao // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8. – P. 1783–1788.
55. Wang, D. C. Asymmetric domino Heck/dearomatization reaction of β -naphthols to construct indole–terpenoid frameworks / D. C. Wang, P. P. Cheng, T. T. Yang, P. P. Wu, G. R. Qu, H. M. Guo // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – P. 7865–7872.
56. Whyte, A. Sequential Pd⁰-and Pd^{II}-Catalyzed Cyclizations: Enantioselective Heck and Nucleopalladation Reactions / A. Whyte, J. Bajohr, R. Arora, A. Torelli, M. Lautens // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – P. 20231–20236.
57. Yuan, K. Palladium-catalyzed cascade Heck cyclization to access bisindoles / K. Yuan, L. Liu, J. Chen, S. Guo, H. Yao, A. Lin // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 3477–3481.
58. Hu, H. Enantioselective synthesis of 2-oxindole spirofused lactones and lactams by Heck/carbonylative cyclization sequences: method development and applications / H. Hu, F. Teng, J. Liu, W. Hu, S. Luo, Q. Zhu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – P. 9225–9229.
59. Liu, H. Pd-Catalyzed Cascade Heck-Type Annulation And Carbonylation to β -Oxindolysulfoximidoyl Amides at Room Temperature / H. Liu, Y. Xiong, Z. Chen // *Asian J. Org. Chem.* – 2021. – V. 10. – P. 2351–2354.
60. Chen, M. Palladium-catalyzed enantioselective Heck carbonylation with a monodentate phosphoramidite ligand: asymmetric synthesis of (+)-Physostigmine, (+)-Physovenine, and (+)-Folicanthine / M. Chen, X. Wang, P. Yang, X. Kou, Z. H. Ren, Z. H. Guan // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – P. 12199–12205.
61. Leão, L. P. M. O. Enantioselective Synthesis of 3,3-Disubstituted-2,3-dihydrobenzofurans by Intramolecular Heck-Matsuda/Carbonylation/Stille Coupling / L. P. M. O. Leão, O. D. Köster, L. J. Duarte, A. A. C. Braga, C. R. D. Correia // *J. Org. Chem.* – 2025. – V. 90. – P. 8835–8845.

62. Chen, X. W. Nickel-catalyzed asymmetric reductive carbo-carboxylation of alkenes with CO₂ / X. W. Chen, J. P. Yue, K. Wang, Y. Y. Gui, Y. N. Niu, J. Liu, C. K. Ran, W. Kong, W. J. Zhou, D. G. Yu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – P. 14068–14075.
63. Chen, M. Palladium-catalyzed asymmetric domino Heck/carbocyclization/Suzuki reaction: a dearomatization of nonactivated naphthalenes / M. Chen, X. Wang, Z. H. Ren, Z. H. Guan // *CCS Chem.* – 2021. – V. 3. – P. 69–77.
64. Ruck, R. T. Palladium-Catalyzed Tandem Heck Reaction/C–H Functionalization – Preparation of Spiro-Indane-Oxindoles / R. T. Ruck, M. A. Huffman, M. M. Kim, M. Shevlin, W. V. Kandur, I. W. Davies // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 120. – P. 4789–4792.
65. Piou, T. Palladium-Catalyzed Through-Space C(sp³)–H and C(sp²)–H Bond Activation by 1,4-Palladium Migration: Efficient Synthesis of [3,4]-Fused Oxindoles / T. Piou, A. Bunescu, Q. Wang, L. Neuville, J. Zhu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 125. – P. 12281–12285.
66. Piou, T. Spirocyclization by palladium-catalyzed domino Heck–direct C–H arylation reactions: synthesis of spirodihydroquinolin-2-ones / T. Piou, L. Neuville, J. Zhu // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 3760–3763.
67. Hou, L. Pd(0)-Catalysed asymmetric reductive Heck-type cyclization of (Z)-1-iodo-1,6-dienes and enantioselective synthesis of quaternary tetrahydropyridines / L. Hou, Y. Yuan, X. Tong // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 4803–4806.
68. Wilson, J. E. Diastereoselective synthesis of tetrahydroquinolines via a palladium-catalyzed Heck–Suzuki cascade reaction / J. E. Wilson // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – P. 2308–2311.
69. Sha, X. Nickel-Catalyzed Reductive Dicarbofunctionalizations of Alkenes for the Synthesis of Difluorocarbonyl Oxindoles and Isoquinoline-1,3-diones / X. Sha, Y. Fang, T. Nie, S. Qin, Y. Yang, D. Huang, F. Ji // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88. – P. 4995–5006.

70. Lu, Z. Water-controlled regioselectivity of Pd-catalyzed domino reaction involving a C–H activation process: Rapid synthesis of diverse carbo- and heterocyclic skeletons / Z. Lu, C. Hu, J. Guo, J. Li, Y. Cui, Y. Jia // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 480–483.
71. Zhou, L. Enantioselective difunctionalization of alkenes by a palladium-catalyzed Heck/Sonogashira sequence / L. Zhou, S. Li, B. Xu, D. Ji, L. Wu, Y. Liu, Z. M. Zhang, J. Zhang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – P. 2769–2775.
72. Yu, S. Acid/Base-Tuned Asymmetric Reductive Heck and Denitrogenative Heck Reactions of In Situ-Formed α,β -Unsaturated Hydrazone / S. Yu, X. Zhou, X. Tong // *ACS Catal.* – 2025. – V. 15. – P. 72–80.
73. Zheng, H. Palladium(0)-Catalyzed Heck Reaction/C–H Activation/Amination Sequence with Diaziridinone: A Facile Approach to Indolines / H. Zheng, Y. Zhu, Y. Shi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – P. 11280–11284.
74. Sickert, M. Intermolecular Domino Reaction of Two Aryl Iodides Involving Two C–H Functionalizations / M. Sickert, H. Weinstabl, B. Peters, X. Hou, M. Lautens // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – P. 5147–5151.
75. Zhang, M. A palladium-catalyzed Heck/[4+1] decarboxylative cyclization cascade to access diverse heteropolycycles by using α -bromoacrylic acids as C1 insertion units / M. Zhang, F. Zhou, X. Xuchen, L. Zhou, G. Deng, Y. Liang, Y. Yang // *Org. Chem. Front.* – 2021. – V. 8. – P. 5687–5692.
76. Zhou, L. A Cascade C(sp³)–H Annulation Involving C(alkyl), C(alkyl)-Palladacycle Intermediates / L. Zhou, X. Chen, Q. Peng, Z. Li, S. Qiao, G. Deng, Y. Liang, M. Lei, Y. Yang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2024. – V. 63. – e202412336.
77. Xu, X. Microwave-assisted palladium-catalyzed reductive cyclization/ring-opening/aromatization cascade of oxazolidines to isoquinolines / X. Xu, H. Feng, E. V. Van der Eycken // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – P. 6578–6582.
78. Satyanarayana, G. Formation of pentacyclic structures by a domino sequence

- on cyclic enamides / G. Satyanarayana, C. Maichle-Mössmer, M. E. Maier // Chem. Commun. – 2009. – P. 1571–1573.
79. Zhan, X. Catalytic Asymmetric Cascade Dearomatization of Indoles via a Photoinduced Pd-Catalyzed 1,2-Bisfunctionalization of Butadienes / X. Zhan, Z. Nie, N. Li, A. Zhou, H. Lv, M. Liang, K. Wu, G. J. Cheng, Q. Yin // Angew. Chem. Int. Ed. – 2024. – V. 136. – e202404388.
80. Yu, Y. Electroreductive Intramolecular Heck-Type Cyclization for the Synthesis of Benzofused Oxygenated Heterocycles / Y. Yu, X. Wang, Y. Zhang, K. Wang, L. G. Meng // Eur. J. Org. Chem. – 2025. – V. 28. – e202500222.
81. Cheng, C. Enantioselective synthesis of quaternary 3,4-dihydroisoquinolinones via Heck carbonylation reactions: development and application to the synthesis of Minalrestat analogues / C. Cheng, B. Wan, B. Zhou, Y. Gu, Y. Zhang // Chem. Sci. – 2019. – V. 10. – P. 9853–9858.
82. Chi, D. Pd-Catalyzed cascade Heck cyclization/carbonylation of indoles with aryl formates: enantioselective construction of indolo[2,1-*a*]isoquinolines / D. Chi, H. Qi, L. Wang, S. Chen // Chem. Commun. – 2024. – V. 60. – P. 8613–8616.
83. Xu, R. R. Palladium-catalyzed cascade Heck-type thiocarbonylation for the synthesis of functionalized thioesters / R. R. Xu, W. Wang, X. Qi, X. F. Wu // Org. Chem. Front. – 2022. – V. 9. – P. 1417–1421.
84. Lu, H. Palladium-catalyzed domino Heck-disilylation and-borylation of alkene-tethered 2-(2-halophenyl)-1*H*-indoles: access to diverse disilylated and borylated indolo[2,1-*a*]isoquinolines / H. Lu, X. Yang, L. Zhou, W. Li, G. Deng, Y. Yang, Y. Liang // Org. Chem. Front. – 2020. – V. 7. – P. 2016–2021.
85. Pawliczek, M. Intramolecular Formal *anti*-Carbopalladation/Heck Reaction: Facile Domino Access to Carbo-and Heterooligocyclic Dienes / M. Pawliczek, B. Milde, P. G. Jones, D. B. Werz // Chem. Eur. J. – 2015. – V. 21. – P. 12303–12307.
86. Naveen, K. Synthesis of Tetrasubstituted Olefins by Palladium-Catalyzed Double Heck Cyclization of Bromoenynes / K. Naveen, D. Muralidharan, P. T. Perumal // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – V. 2014. – P. 1172–1176.

87. Coya, E. Enantioselective Palladium-Catalyzed Heck–Heck Cascade Reactions: Ready Access to the Tetracyclic Core of Lycorane Alkaloids / E. Coya, N. Sotomayor, E. Lete // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – P. 3206–3214.
88. Yao, T. Palladium-catalyzed domino Heck/intermolecular cross-coupling: efficient synthesis of 4-alkylated isoquinoline derivatives / T. Yao, T. Liu, C. Zhang // *Chem. Commun.* – 2017. – V. 53. – P. 2386–2389.
89. Luo, X. Palladium-catalyzed domino Heck/C–H activation/decarboxylation: A rapid entry to fused isoquinolinediones and isoquinolinones / X. Luo, L. Zhou, H. Lu, G. Deng, Y. Liang, C. Yang, Y. Yang // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – P. 9960–9964.
90. Zaman, M. Diversification of 4-bromo-1*H*-indole-3-carbaldehyde-derived Ugi adducts: Access to the azepino[3,4,5-*cd*]indoles and spiroindolines / M. Zaman, M. Hasan, A. A. Peshkov, A. Puzyk, Y. Wang, C. K. Lim, O. P. Pereshivko, V. A. Peshkov // *Tetrahedron Lett.* – 2023. – V. 130. – 154769.
91. Mondal, S. Synthesis of seven-membered fused sultones by reductive Heck cyclization: An investigation for stereochemistry through DFT study / S. Mondal, S. Debnath, B. Das // *Tetrahedron.* – 2015. – V. 71. – P. 476–486.
92. Joardar, S. Palladium-mediated reductive Heck cyclization for the formation of tricyclic sultams / S. Joardar, S. Chakravorty, S. Das // *Synlett.* – 2015. – V. 26. – P. 359–362.
93. Peshkov, A. A. Diversification of the 3-benzazepine scaffold applying Ugi/reductive Heck sequence / A. A. Peshkov, V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken // *Tetrahedron.* – 2015. – V. 71. – P. 3863–3871.
94. Mondal, S. Regioselective and Stereoselective Synthesis of Pyridine-Fused Benzoxepine Derivatives by Intramolecular Reductive Heck Cyclization / S. Mondal, S. Debnath // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – V. 53. – P. 80–88.
95. Mitra, T. Palladium-Mediated Reductive Heck Cyclization for the Synthesis of Fused Retinoid Derivatives / T. Mitra, S. Joardar, S. Chakravorty, M. Majumdar, M. Kundu, B. Roy // *SynOpen.* – 2023. – V. 7. – P. 58–64.

96. Nakano, S. Enantioselective formal synthesis of (–)-aurantioclavine using Pd-catalyzed cascade cyclization and organocatalytic asymmetric aziridination / S. Nakano, Y. Hamada, T. Nemoto // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – P. 760–762.
97. Peshkov, A. A. Heck–Suzuki Tandem Reaction for the Synthesis of 3-Benzazepines / A. A. Peshkov, V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, K. Van Hecke, R. Kumar, E. V. Van der Eycken // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 6598–6608.
98. Hu, H. Palladium-catalyzed enantioselective 7-*exo*-trig carbopalladation/carbonylation: cascade reactions to achieve atropisomeric dibenzo[*b,d*]azepin-6-ones / H. Hu, Y. Peng, T. Yu, S. Cheng, S. Luo, Q. Zhu // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – P. 3636–3640.
99. Greenaway, R. L. Reductive Cyclization of Bromoenynamides with Alcohols as Hydride Source: Synthesis and Reactions of 2-Amidodienes / R. L. Greenaway, C. D. Campbell, H. A. Chapman, E. A. Anderson // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354. – P. 3187–3194.
100. Janatian Ghazvini, H. Highly substituted medium-sized ring-fused azocinoquinoline scaffolds by post-Ugi-4CR reductive carbopalladation cyclization / H. Janatian Ghazvini, T. J. Müller, F. Rominger, S. Balalaie // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 10740–10748.
101. Ghosh, T. Nickel-catalyzed regioselective access to dibenzo[*c,f*]oxocine framework via reductive Heck reaction / T. Ghosh // *Synth. Commun.* – 2018. – V. 48. – P. 1338–1345.
102. Lopes, A. B. Synthesis of Benzimidazole-Fused Medium-Sized *N,S*-Heterocycles via Palladium-Catalyzed Cyclizations / A. B. Lopes, P. Wagner, M. Gulea // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – P. 1361–1370.
103. Ghosh, T. Regioselective access of alkylidendibenzo[*c,f*]oxocine framework via cyclocarbopalladation/cross-coupling cascade reactions and reductive Heck strategy / T. Ghosh // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – P. 2927–2933.
104. Grigg, R. Palladium catalysed queuing processes. Part 4: Termolecular cyclisation–anion capture cascades employing allene as a relay switch and

- secondary amines as nucleophiles / R. Grigg, V. Savic, V. Sridharan, C. Terrier // *Tetrahedron*. – 2002. – V. 58. – P. 8613–8620.
105. Shady, N. H. Bioactive natural products of marine sponges from the genus *Hyrtios* / N. H. Shady, E. M. El-Hossary, M. A. Fouad, T. A. Gulder, M. S. Kamel, U. R. Abdelmohsen // *Molecules*. – 2017. – V. 22. – P. 781.
106. Schwarzwald, G. M. A synthesis of exiguaquinol dessulfate / G. M. Schwarzwald, D. R. Scott, C. D. Vanderwal // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – P. 17953–17957.
107. Peng, R. A model study for constructing the DEF-benzoxocin ring system of Menogaril and Nogalamycin via a reductive Heck cyclization / R. Peng, M. S. VanNieuwenhze // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 1962–1965.
108. Jana, G. K. Total synthesis of ibogaine, epiibogaine and their analogues / G. K. Jana, S. Sinha // *Tetrahedron*. – 2012. – V. 68. – P. 7155–7165.
109. Overman, L. E. Total synthesis of (–)-spirotryprostatin B and three stereoisomers / L. E. Overman, M. D. Rosen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – V. 39. – P. 4596–4599.
110. Han, A. A 16-step synthesis of the isoryanodane diterpene (+)-perseanol / A. Han, Y. Tao, S. E. Reisman // *Nature*. – 2019. – V. 573. – P. 563–567.
111. Gao, P. A Reductive-Heck approach to the hydroazulene ring system: a formal synthesis of the englerins / P. Gao, S. P. Cook // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 3340–3343.
112. Benhaddou, R. A Kinetic Investigation of Some Electronic Factors and Ligand Effects in the Heck Reaction with Allylic Alcohols / R. Benhaddou, S. Czernecki, G. Ville, A. Zegar // *Organometallics*. – 1988. – V. 7. – P. 2435–2439.
113. Raoufmoghaddam, S. Palladium(0)/NHC-Catalyzed Reductive Heck Reaction of Enones: A Detailed Mechanistic Study / S. Raoufmoghaddam, S. Mannathan, A. J. Minnaard, J. G. de Vries, J. N. H. Reek // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – P. 18811–18820.
114. Raoufmoghaddam, S. Importance of the Reducing Agent in Direct Reductive

- Heck Reactions / S. Raoufmoghaddam, S. Mannathan, A. J. Minnaard, J. G. de Vries, B. de Bruin, J. N. H. Reek // *ChemCatChem*. – 2018. – V. 10. – P. 266–272.
115. Jagtap, S. Heck Reaction - State of the Art / S. Jagtap // *Catalysts*. – 2017. – V. 7. – P. 267.
116. Шмидт А.Ф. Природа лимитирующих стадий реакции Хека с арилиодидами и арилбромидами. Сравнительное исследование кинетики конкурентных и неконкурентных реакций / А.Ф. Шмидт, А. Аль-Халайка, В.В. Смирнов // *Кинетика и катализ*. – 2007. – Т. 48. – С. 766–777.
117. Trepohl, V. T. Palladium-Catalyzed Arylation Reactions of Alkenes (Mizoroki–Heck Reaction and Related Processes) / V. T. Trepohl, M. Oestreich // *Modern Arylation Methods*. – 2009. – P. 221–269.
118. Zhang, Z.-M. Palladium/XuPhos-Catalyzed Enantioselective Carboiodination of Olefin-Tethered Aryl Iodides / Z.-M. Zhang, B. Xu, L. Wu, L. Zhou, D. Ji, Y. Liu, Z. Li, J. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – P. 8110–8115.
119. Lan, Y. Theoretical study of Pd(0)-catalyzed carbohalogenation of alkenes: mechanism and origins of reactivities and selectivities in alkyl halide reductive elimination from Pd(II) species / Y. Lan, P. Liu, S. G. Newman, M. Lautens, K. N. Houk // *Chem. Sci.* – 2012. – V. 3. – P. 1987–1995.
120. Reznikov, A. N. Recent developments in asymmetric Heck type cyclization reactions for constructions of complex molecules / A. N. Reznikov, M. A. Ashatkina, Y. N. Klimochkin // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19. – P. 5673–5701.
121. Kluwer, A. M. Zero-Valent Palladium Complexes with Monodentate Nitrogen σ -Donor Ligands / A. M. Kluwer, C. J. Elsevier, M. Bühl, M. Lutz, A. L. Spek // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42. – P. 3501–3504.
122. Sato, R. Air-stable Pd(0) catalyst bearing dual phosphine ligands: a detailed evaluation of air stability and catalytic property in cross-coupling reactions / R. Sato, T. Kanbara, J. Kuwabara // *Dalton Trans.* – 2020. – V. 49. – P. 12814–12819.
123. Tolman, C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic

- Chemistry and Homogeneous Catalysis / C. A. Tolman // Chem. Rev. – 1977. – V. 77. – P. 313–348.
124. van Leeuwen, P. W. N. M. The bite angle makes the catalyst / P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek // Pure Appl. Chem. – 1999. – V. 71. – P. 1443–1452.
125. Kégl, T. R. Computational Characterization of Bidentate P-Donor Ligands: Direct Comparison to Tolman's Electronic Parameters / T. R. Kégl, N. Pálkás, L. Kollár, T. Kégl // Molecules. – 2018. – V. 23. – P. 3176.
126. Xie, J. H. Chiral diphosphine and monodentate phosphorus ligands on a spiro scaffold for transition-metal-catalyzed asymmetric reactions / J. H. Xie, Q. L. Zhou // Acc. Chem. Res. – 2008. – V. 41. – P. 581–593.
127. Chen, Q. Ligand effects on migratory insertion by the Heck reaction / Q. Chen, B. L. Lin, Y. Fu, L. Liu, Q. X. Guo // Res. Chem. Intermed. – 2005. – V. 31. – P. 759–767.
128. Amatore, C. Formation of palladium(0) complexes from Pd(OAc)₂ and a bidentate phosphine ligand (dppp) and their reactivity in oxidative addition / C. Amatore, A. Jutand, A. Thuilliez // Organometallics. – 2001. – V. 20. – P. 3241–3249.
129. El-Sherif, A. A. Coordination Chemistry of Palladium(II) Ternary Complexes with Relevant Biomolecules / A. A. El-Sherif // Stoichiometry and Research - The Importance of Quantity in Biomedicine / ed. A. Innocenti. – InTech, 2012. – P. 79–120.
130. Lim, C. C. Palladium(II) and platinum(II) complexes containing dimesyloxy-substituted chiral diamines / C. C. Lim, K. F. Mok, K. Y. Sim, P.-H. Leung // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – V. 8. – P. 2045–2050.
131. Chooi, S. Y. Versatile chiral palladium(II) complexes for enantiomeric purities of 1,2-diamines / S. Y. Chooi, P. H. Leung, C. C. Lim, K. F. Mok, G. H. Quek, K. Y. Sim, M. K. Tan // Tetrahedron: Asymmetry. – 1992. – V. 3. – P. 529–532.
132. Rafii, E. Highly selective *R,S*-coordination of non racemic (1*R*,2*R*)-(1,2-

- dialkyl)-1,2-diamine cyclohexane derivatives to palladium dichloride / E. Rafii, B. Dassonneville, A. Heumann // Chem. Commun. – 2007. – P. 583–585.
133. Kim, J. Y. Synthesis of some palladium(II) complexes of 1,2-diaminocyclohexane and dicarboxylates as cisplatin analogues of palladium series / J. Y. Kim // Arch. Pharm. Res. – 1992. – V. 15. – P. 336–342.
134. Deng, B. W. Smart Palladium-Chiral Diamine Catalytic System with a Crown Ether Side Arm: Supramolecularly Controlled Asymmetric Suzuki–Miyaura Coupling Reactions / B. W. Deng, Y. E. Luo, Y. P. Tang, Z. Y. Li, Y. M. He, Q. H. Fan // CCS Chem. – 2025. – V. 7. – P. 116–131.
135. Markies, B. A. Synthesis and structural studies of phenyl(iodo)-and methyl(phenyl)palladium(II) complexes of bidentate nitrogen donor ligands / B. A. Markies, A. J. Canty, W. de Graaf, J. Boersma, M. D. Janssen, M. P. Hogerheide, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, G. van Koten // J. Organomet. Chem. – 1994. – V. 482. – P. 191–199.
136. Yagyu, T. Cationic Arylpalladium Complexes with Chelating Diamine Ligands, $[\text{PdAr}(\text{N-N})(\text{solv})]\text{BF}_4$ ($\text{N-N} = N,N,N',N'$ -tetramethylethylenediamine, 2,2'-bipyridine, 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine). Preparation, Intermolecular Coupling of the Aryl Ligands, and Insertion of Alkyne and Allene into the Pd–C Bond / T. Yagyu, M. Hamada, K. Osakada, T. Yamamoto // Organometallics. – 2001. – V. 20. – P. 1087–1101.
137. Yang, X. W. “Bulky-Yet-Flexible” α -Diimine Palladium-Catalyzed Reductive Heck Cross-Coupling: Highly Anti-Markovnikov-Selective Hydroarylation of Alkene in Air / X. W. Yang, D. H. Li, A. X. Song, F. S. Liu // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85. – P. 11750–11765.
138. Sirbu, D. Palladium complexes with *meso*-bioxazoline ligands for alternating styrene/CO copolymerisation: Counterion effect / D. Sirbu, G. Consiglio, B. Milani, P. A. Kumar, P. S. Pregosin, S. Gischig // J. Organomet. Chem. – 2005. – V. 690. – P. 2254–2262.

139. Reznikov, A. N. Reductive Heck cyclization of cage containing compounds: Convenient access to adamantyl-substituted indolines and spiro-homoadamantane-oxindole / A. N. Reznikov, M. A. Ashatkina, S. Yu. Vostruhina, Yu. N. Klimochkin // *Tetrahedron Lett.* – 2023. – V. 116. – 154322.
140. Ashatkina, M. A. Chiral vicinal diamines as promising ligands in Pd-catalyzed reductive Heck type cyclizations / M. A. Ashatkina, A. N. Reznikov, D. S. Nikerov, D. I. Shamshina, M. V. Sizova, V. A. Shiryaev, Y. N. Klimochkin // *Mendeleev Commun.* – 2024. – V. 34. – P. 389–391.
141. Vitaku, E. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals / E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 10257–10274.
142. Al-Mulla, A. A review: biological importance of heterocyclic compounds / A. Al-Mulla // *Der Pharma Chemica* – 2017. – V. 9. – P. 141–147.
143. Gomtsyan, A. Heterocycles in drugs and drug discovery / A. Gomtsyan // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – V. 48. – P. 7–10.
144. Rakhit, A. Pharmacokinetics of pentopril in the elderly / A. Rakhit, G. M. Kochak, V. Tipnis, P. Radensky, M. E. Hurley, R. Williams // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – V. 24. – P. 351–357.
145. Schiller, G. J. High-dose vincristine sulfate liposome injection, for advanced, relapsed, or refractory philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in an adolescent and young adult subgroup of a phase 2 clinical trial / G. J. Schiller, L. E. Damon, S. E. Coutre, P. Hsu, G. Bhat, D. Douer // *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* – 2018. – V. 7. – P. 546–552.
146. Zhang, H. Total synthesis of (±)-strychnine via a [4+2]-cycloaddition/rearrangement cascade / H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – P. 279–282.
147. Bui, T. Thiourea-catalyzed highly enantio- and diastereoselective additions of oxindoles to nitroolefins: application to the formal synthesis of (+)-physostigmine /

- T. Bui, S. Syed, C. F. Barbas // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – P. 8758–8759.
148. Desmaeele, D. Stereocontrolled elaboration of quaternary carbon centers through the asymmetric Michael reaction using chiral imines: Enantioselective synthesis of (+)-aspidospermidine / D. Desmaeele, J. d'Angelo // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 2292–2303.
149. Mikolaichuk, O. V. Synthesis, structure, and antiviral properties of novel 2-adamantyl-5-aryl-2*H*-tetrazoles / O. V. Mikolaichuk, V. V. Zarubaev, A. A. Muryleva, Y. L. Esaulkova, D. V. Spasibenko, A. A. Batyrenko, I. V. Korniyakov, R. E. Trifonov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2021. – V. 57. – P. 442–447.
150. Dragomanova, S. Adamantane-containing drug delivery systems / S. Dragomanova, V. Andonova // *Pharmacia.* – 2023. – V. 70. – P. 1057–1066.
151. Silva, T. S. Recent advances in indoline synthesis / T. S. Silva, M. T. Rodrigues Jr., H. Santos, L. A. Zeoly, W. P. Almeida, R. C. Barcelos, R. C. Gomes, F. S. Fernandes, F. Coelho // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – P. 2063–2097.
152. Larock, R. C. Synthesis of nitrogen heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization / R. C. Larock, S. Babu // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – P. 5291–5294.
153. Burns, B. Palladium catalysed tandem cyclisation-anion capture processes. Hydride ion capture by vinylpalladium species / B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, T. Worakun // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – P. 4325–4328.
154. Liu, P. Synthesis of heterocycles via ligand-free palladium catalyzed reductive Heck cyclization / P. Liu, L. Huang, Y. Lu, M. Dilmeghani, J. Baum, T. Xiang, J. Adams, A. Tasker, R. Larsen, M. M. Faul // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 2307–2310.
155. Hanhan, M. E. Ligand effects in palladium-catalyzed Suzuki and Heck coupling reactions / M. E. Hanhan // *Appl. Organomet. Chem.* – 2008. – V. 22. – P. 270–275.

156. Wagaw, S. Palladium-catalyzed coupling of optically active amines with aryl bromides / S. Wagaw, R. A. Rennels, S. L. Buchwald // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – P. 8451–8458.
157. Zhang, J. Stereochemical editing: catalytic racemization of secondary alcohols and amines / J. Zhang, Z. Zheng, C. Zhu // *Chin. Chem. Lett.* – 2024. – V. 35. – P. 109160.
158. Buchs, B. Reversible aminal formation: controlling the evaporation of bioactive volatiles by dynamic combinatorial/covalent chemistry / B. Buchs, G. Godin, A. Trachsel, J. Y. de Saint Laumer, J. M. Lehn, A. Herrmann // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 2011. – P. 681–695.
159. Mannschreck, A. The Metolachlor Herbicide: An Exercise in Today's Stereochemistry / A. Mannschreck, E. Von Angerer // *J. Chem. Educ.* – 2009. – V. 86. – P. 1054.
160. Consorti, C. S. Kinetics and mechanistic aspects of the Heck reaction promoted by a CN–palladacycle / C. S. Consorti, F. R. Flores, J. Dupont // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 12054–12065.
161. Gorunova, O. N. Evidence on palladacycle-retaining pathway for Suzuki coupling. Inapplicability of Hg-drop test for palladacycle catalysed reactions / O. N. Gorunova, M. V. Livantsov, Y. K. Grishin, M. M. Ilyin Jr, K. A. Kochetkov, A. V. Churakov, L. G. Kuz'mina, V. N. Khrustalev, V. V. Dunina // *J. Organomet. Chem.* – 2013. – V. 737. – P. 59–63.
162. Gorunova, O. N. When applying the mercury poisoning test to palladacycle-catalyzed reactions, one should not consider the common misconception of mercury(0) selectivity / O. N. Gorunova, I. M. Novitskiy, Y. K. Grishin, I. P. Gloriozov, V. A. Roznyatovsky, V. N. Khrustalev, K. A. Kochetkov, V. V. Dunina // *Organometallics*. – 2018. – V. 37. – P. 2842–2858.
163. Chernyshev, V. M. Pd and Pt catalyst poisoning in the study of reaction mechanisms: what does the mercury test mean for catalysis? / V. M. Chernyshev, A. V. Astakhov, I. E. Chikunov, R. V. Tyurin, D. B. Eremin, G. S. Ranny, V. N.

- Khrustalev, V. P. Ananikov // *ACS Catal.* – 2019. – V. 9. – P. 2984–2995.
164. Kashin, A. S. Catalytic C–C and C–heteroatom bond formation reactions: in situ generated or preformed catalysts? Complicated mechanistic picture behind well-known experimental procedures / A. S. Kashin, V. P. Ananikov // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 11117–11125.
165. De Vries, A. H. Homeopathic ligand-free palladium as a catalyst in the Heck reaction. A comparison with a palladacycle / A. H. De Vries, J. M. Mulders, J. H. Mommers, H. J. Henderickx, J. G. De Vries // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – P. 3285–3288.
166. Stylianakis, I. Spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantanes]: synthesis, anti-influenza virus activity and conformational properties / I. Stylianakis, A. Kolocouris, N. Kolocouris, G. Fytas, G. B. Foscolos, E. Padalko, J. Neyts, E. De Clercq // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – V. 13. – P. 1699–1703.
167. Zoidis, G. Design and synthesis of 1,2-annulated adamantane piperidines with anti-influenza virus activity / G. Zoidis, N. Kolocouris, L. Naesens, E. De Clercq // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 1534–1541.
168. Shvekhgeimer, G. A. Spiro compounds containing adamantane and heterocyclic fragments / G. A. Shvekhgeimer // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1997. – V. 33. – P. 367–409.
169. Todd, M. Synthesis of noradamantane building blocks / M. Todd, I. Císařová, Z. Tošner, R. Hrdina // *Org. Chem. Front.* – 2026. – V. 13. – P. 130–137.
170. Rivas da Silva, A. C. Biological activities of α -pinene and β -pinene enantiomers / A. C. Rivas da Silva, P. M. Lopes, M. M. Barros de Azevedo, D. C. Machado Costa, C. S. Alviano, D. S. Alviano // *Molecules.* – 2012. – V. 17. – P. 6305–6316.
171. Gao, Y. Synthesis and antibacterial activity of oxime esters from dihydrocuminic acid / Y. Gao, J. Song, S. Shang, D. Wang, J. Li // *BioResources.* – 2012. – V. 7. – P. 4150–4160.
172. Yan-qing, G. Synthesis and antibacterial activity of amide derivatives from

dihydrocuminic acid / G. Yan-qing, S. Shi-bin, W. Dan, C. Yan-jie // *Lett. Drug Des. Discovery*. – 2013. – V. 10. – P. 613–619.

173. Gavrilov, V. V. Synthesis and antifungal activity of sulfides, sulfoxides, and sulfones based on (1*S*)-(-)- β -pinene / V. V. Gavrilov, V. A. Startseva, L. E. Nikitina, O. A. Lodochnikova, O. I. Gnezdilov, S. A. Lisovskaya, N. I. Glushko, E. N. Klimovitskii // *Pharm. Chem. J.* – 2010. – V. 44. – P. 126–129.

174. Hida, T. Practical Diastereoselective Synthesis and Scale-up Study of (+)-2-((1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-Amino-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)ethanol: A Key Intermediate of the Novel Prostaglandin D₂ Receptor Antagonist S-5751 / T. Hida, S. Mitsumori, T. Honma, Y. Hiramatsu, H. Hashizume, T. Okada, M. Kakinuma, K. Kawata, K. Oda, A. Hasegawa, T. Masui, H. Nogusa // *Org. Process Res. Dev.* – 2009. – V. 13. – P. 1413–1418.

175. Mukhopadhyay, S. Heterogeneous palladium-catalysed Heck reaction of aryl chlorides and styrene in water under mild conditions / S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, A. Joshi, M. Baidossi, Y. Sasson // *Adv. Synth. Catal.* – 2002. – V. 344. – P. 348–354.

176. Schareina, T. Potassium hexacyanoferrate(II) – a new cyanating agent for the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides / T. Schareina, A. Zapf, M. Beller // *Chem. Commun.* – 2004. – P. 1388–1389.

177. Weissman, S. A. Ligand-free palladium-catalyzed cyanation of aryl halides / S. A. Weissman, D. Zewge, C. Chen // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – P. 1508–1510.

178. Su, L. Recent Advances in Asymmetric Carbonylative Cross-Coupling Reactions / L. Su, X. Yang, J. Yan, Y. Jiang, L. Chen, Q. Zheng, J. Liu // *Chin. J. Org. Chem.* – 2025. – V. 45. – P. 2007–2047.

179. Ueda, T. Palladium-catalyzed carbonylation of aryl, alkenyl, and allyl halides with phenyl formate / T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 3100–3103.

180. Konishi, H. Formic acid derivatives as practical carbon monoxide surrogates

- for metal-catalyzed carbonylation reactions / H. Konishi, K. Manabe // *Synlett*. – 2014. – V. 25. – P. 1971–1986.
181. Brancour, C. Modernized low pressure carbonylation methods in batch and flow employing common acids as a CO source / C. Brancour, T. Fukuyama, Y. Mukai, T. Skrydstrup, I. Ryu // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 2794–2797.
182. Ueda, T. Palladium-catalyzed fluorocarbonylation using *N*-formylsaccharin as CO source: general access to carboxylic acid derivatives / T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 5370–5373.
183. Yu, B. Pd/C-catalyzed direct formylation of aromatic iodides to aryl aldehydes using carbon dioxide as a C1 resource / B. Yu, Y. Zhao, H. Zhang, J. Xu, L. Hao, X. Gao, Z. Liu // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 2330–2333.
184. Yu, B. An efficient and general method for formylation of aryl bromides with CO₂ and poly(methylhydrosiloxane) / B. Yu, Z. Yang, Y. Zhao, L. Hao, H. Zhang, X. Gao, B. Han, Z. Liu // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – P. 1097–1102.
185. Lin, W. H. One-pot synthesis of benzazoles and quinazolinones via iron pentacarbonyl mediated carbonylation of aryl iodides under microwave irradiation / W. H. Lin, W. C. Wu, M. Selvaraju, C. M. Sun // *Org. Chem. Front.* – 2017. – V. 4. – P. 392–397.
186. Suresh, A. S. Convenient method for the synthesis of phthalazinones via carbonylation of 2-bromobenzaldehyde using Co₂(CO)₈ as a CO source / A. S. Suresh, P. Baburajan, M. Ahmed // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 3482–3485.
187. Kaiser, N. F. K. In situ generation of carbon monoxide from solid molybdenum hexacarbonyl. A convenient and fast route to palladium-catalyzed carbonylation reactions / N. F. K. Kaiser, A. Hallberg, M. Larhed // *J. Comb. Chem.* – 2002. – V. 4. – P. 109–111.
188. Wannberg, J. Increasing rates and scope of reactions: Sluggish amines in microwave-heated aminocarbonylation reactions under air / J. Wannberg, M. Larhed // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – P. 5750–5753.

189. Letavic, M. A. Microwave assisted, palladium catalyzed aminocarbonylations of heteroaromatic bromides using solid $\text{Mo}(\text{CO})_6$ as the carbon monoxide source / M. A. Letavic, K. S. Ly // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 2339–2343.
190. Reznikov, A. N. Reductive Heck cyclization and functionalization of 5-bromohomoadamant-4-ene carboxamide derivatives: The route to homoadamantene annulated heterocycles / A. N. Reznikov, S. Yu. Vostruhina, Yu. N. Klimochkin // *Tetrahedron Lett.* – 2025. – V. 155. – 155431.
191. Nagle, D. G. A New Indanone from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* That Inhibits Hypoxia-Induced Activation of the VEGF Promoter in Hep3B Cells / D. G. Nagle, Y. D. Zhou, P. U. Park, V. J. Paul, I. Rajbhandari, C. J. Duncan, D. S. Pasco // *J. Nat. Prod.* – 2000. – V. 63. – P. 1431–1433.
192. Syrchina, A. I. Natural indanones / A. I. Syrchina, A. A. Semenov // *Chem. Nat. Compd.* – 1982. – V. 18. – P. 1–11.
193. Kovganko, N. V. Bioactive Compounds of the Flora of Belarus. 4. Pterosins A and B from *Pteridium aquilinum* / N. V. Kovganko, Z. N. Kashkan, S. N. Krivenok // *Chem. Nat. Compd.* – 2004. – V. 40. – P. 227–229.
194. Saxena, H. O. Synthesis of chalcone derivatives on steroidal framework and their anticancer activities / H. O. Saxena, U. Faridi, J. K. Kumar, S. Luqman, M. P. Darokar, K. Shanker, C. S. Chanotiya, M. M. Gupta, A. S. Negi // *Steroids.* – 2007. – V. 72. – P. 892–900.
195. Patil, S. A. Recent developments in biological activities of indanones / S. A. Patil, R. Patil, S. A. Patil // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 138. – P. 182–198.
196. Turek, M. Synthesis of 1-indanones with a broad range of biological activity / M. Turek, D. Szczesna, M. Koprowski, P. Balczewski // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – V. 13. – P. 451–494.
197. Reznikov, A. N. Asymmetric Reductive Heck Cyclization of 3-(Adamantan-1-yl)-1-(2-bromophenyl)prop-2-en-1-one: Highly Enantioselective Synthesis of 3-(Adamantan-1-yl)indan-1-one / A. N. Reznikov, S. Yu. Vostrukhina, M. A. Ashatkina, Yu. N. Klimochkin // *Russ. J. Org. Chem.* – 2025. – V. 61. – P. 361–

365.

198. Zhang, L. Nickel-catalyzed enantioselective reductive conjugate arylation and heteroarylation via an elementary mechanism of 1,4-addition / L. Zhang, M. Zhao, M. Pu, Z. Ma, J. Zhou, C. Chen, Y. D. Wu, Y. R. Chi, J. S. Zhou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – P. 20249–20257.

199. Pfaltz, A. Chiral semicorrins and related nitrogen heterocycles as ligands in asymmetric catalysis / A. Pfaltz // *Acc. Chem. Res.* – 1993. – V. 26. – P. 339–345.

200. Fritschi, H. Semicorrin Metal Complexes as Enantioselective Catalysts. Part 1. Synthesis of chiral semicorrin ligands and general concepts / H. Fritschi, U. Leutenegger, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Keller, C. Kratky // *Helv. Chim. Acta.* – 1988. – V. 71. – P. 1541–1552.

201. Fan, C. Regiodivergent and Enantioselective Synthesis of Cyclic Sulfones via Ligand-Controlled Nickel-Catalyzed Hydroalkylation / C. Fan, U. Dhawa, D. Qian, D. Sakic, J. Morel, X. Hu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2024. – V. 136. – P. e202406767.

202. Eberhardt, N. A. Nickel hydride complexes / N. A. Eberhardt, H. Guan // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 8373–8426.

203. Enthaler, S. Exploring the reactivity of nickel pincer complexes in the decomposition of formic acid to CO₂/H₂ and the hydrogenation of NaHCO₃ to HCOONa / S. Enthaler, A. Brück, A. Kammer, H. Junge, E. Irran, S. Güllak // *ChemCatChem.* – 2015. – V. 7. – P. 65–69.

204. Vostruhina S. Yu. Enantioselective Reductive Heck Reaction of Adamantyl-Substituted Enones / S. Yu. Vostruhina, V. P. Popkov, A. N. Reznikov, Yu. N. Klimochkin // *Russ. J. Org. Chem.* – 2026. – V. 62. (принята к печати)

205. Peddibhotla, S. 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an emerging new scaffold for drug discovery with potential anti-cancer and other biological activities / S. Peddibhotla // *Curr. Bioact. Compd.* – 2009. – V. 5. – P. 20–38.

206. Jossang, A. Horsfiline, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba* / A. Jossang, P. Jossang, H. A. Hadi, T. Sevenet, B. Bodo // *J. Org. Chem.* – 1991. – V.

56. – P. 6527–6530.

207. Figueiredo, G. S. M. Convolutamydine A and synthetic analogues have antinociceptive properties in mice / G. S. M. Figueiredo, R. S. Zardo, B. V. Silva, F. A. Violante, A. C. Pinto, P. D. Fernandes // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2013. – V. 103. – P. 431–439.

208. Korsgaard, M. P. G. Anxiolytic effects of Maxipost (BMS-204352) and retigabine via activation of neuronal K_v7 channels / M. P. G. Korsgaard, B. P. Hartz, W. D. Brown, P. K. Ahring, D. Strøbæk, N. R. Mirza // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – V. 314. – P. 282–292.

209. Jörg, M. Investigation of novel ropinirole analogues: synthesis, pharmacological evaluation and computational analysis of dopamine D₂ receptor functionalized congeners and homobivalent ligands / M. Jörg, A. A. Kaczor, F. S. Mak, K. C. K. Lee, A. Poso, N. D. Miller, P. J. Scammells, B. Capuano // *Med. Chem. Comm.* – 2014. – V. 5. – P. 891–898.

210. Urban, F. J. A novel synthesis of the antipsychotic agent ziprasidone / F. J. Urban, R. Breitenbach, D. Gonyaw // *Synth. Commun.* – 1996. – V. 26. – P. 1629–1638.

211. Kauffman, R. F. Indolidan: A Potent, Long-Acting Cardiotonic and Inhibitor of Type IV Cyclic AMP Phosphodiesterase / R. F. Kauffman, D. W. Robertson, R. B. Franklin, G. E. Sandusky, F. Dies, J. L. McNay, J. S. Hayes // *Cardiovasc. Drug Rev.* – 1990. – V. 8. – P. 303–322.

212. Moran, M. Sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world and clinical trials data / M. Moran, D. Nickens, K. Adcock, M. Bennetts, A. Desscan, N. Charnley, K. Fife // *Target. Oncol.* – 2019. – V. 14. – P. 405–416.

213. Krečmerová, M. Phosphonates and phosphonate prodrugs in medicinal chemistry: Past successes and future prospects / M. Krečmerová, P. Majer, R. Rais, B. S. Slusher // *Front. Chem.* – 2022. – V. 10. – P. 889737.

214. Carramiñana, V. Synthesis and antiproliferative activity of phosphorus

- substituted 4-cyanooxazolines, 2-aminocyanooxazolines, 2-iminocyanooxazolidines and 2-aminocyanothiazolines by rearrangement of cyanoaziridines / V. Carramiñana, A. M. Ochoa de Retana, F. Palacios, J. M. de los Santos // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – P. 4265.
215. Trigulova, K. R. Copper(II) and manganese(II) complexes based on a new *N,O*-chelating ligand bearing the 1,3,5-diazaphosphorinane moiety / K. R. Trigulova, A. V. Shamsieva, A. I. Kasimov, I. A. Litvinov, S. K. Amerhanova, A. D. Voloshina, E. I. Musina, A. A. Karasik // *Russ. Chem. Bull.* – 2022. – V. 71. – P. 1410–1421.
216. Abdou, W. M. Use of phosphonyl carbanions in the synthesis of anti-inflammatory active phosphorus-containing fused heterocycles and relevance phosphonates / W. M. Abdou, A. A. Kamel, A. A. Shaddy // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 5217–5224.
217. Ramesh, K. Microwave-Assisted Domino Heck Cyclization and Phosphorylation: Synthesis of Phosphorus Containing Heterocycles / K. Ramesh, G. Satyanarayana // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – P. 3856–3866.
218. Lu, G. Palladium-Catalyzed Domino Heck/Phosphorylation towards 3,3-Disubstituted Phosphinonyloxindoles / G. Lu, X. Huangfu, Z. Wu, G. Tang, Y. Zhao // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361. – P. 4961–4965.
219. Pan, Y. Y. Palladium-Catalyzed Heck Cyclization with P(O)H Compounds to Construct Phosphinonyl-Azaindoline and -Azaoxindole Derivatives / Y. Y. Pan, X. W. Zhu, L. Shi, G. Jiang, X. X. Wu // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88. – P. 9843–9852.
220. Mandel, J. Rotational isomers of *N*-methyl-*N*-arylacetamides and their derived enolates: implications for asymmetric Hartwig oxindole cyclizations / J. Mandel, X. Pan, E. B. Hay, S. J. Geib, C. S. Wilcox, D. P. Curran // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 4083–4089.
221. Moser, H. Der Einfluß von Atropisomerie und chiralem Zentrum auf die biologische Aktivität des Metolachlor / H. Moser, G. Rihs, H. Sauter // *Z.*

Naturforsch. B – 1982. – V. 37. – P. 451–462.

222. Вострухина, С. Ю. Катализируемая палладием циклизация *N*-(2-иодфенил)акриламидов и гидрофосфорильных соединений в присутствии лигандов (*R,R*)-DIOP и (*S*)-Monophos / С. Ю. Вострухина, А. Н. Резников, Ю. Н. Климочкин // Изв. АН, сер. хим. – 2024. – Т. 73. – С. 2701–2707.

223. Rollier, A. Regulation of albumin gene expression in hepatoma cells of fetal phenotype: dominant inhibition of HNF1 function and role of ubiquitous transcription factors / A. Rollier, C. M. DiPersio, S. Cereghini, K. Stevens, F. Tronche, K. Zaret, M. C. Weiss // Mol. Biol. Cell. – 1993. – V. 4. – P. 59–69.

224. Gao, D. Reversal of lipid metabolism as a therapeutic approach for HCC / D. Gao, J. W. P. Yam // Hepatology. – 2025. – V. 81. – P. 1113–1115.

225. Wang, Y. Y. Ras-Related Protein Rab-7a Regulates Glucose Metabolism under Hypoxia by Interacting with Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha in HepG2 Cells / Y. Y. Wang, J. Y. Zhang, X. L. Zhu, Y. Liu, X. P. Wu // Mol. Biol. – 2024. – V. 58. – P. 1230–1240.

226. Garkhedkar, A. M. Lewis acid catalyzed atom-economic synthesis of C2-substituted indoles from *o*-amido alkynols / A. M. Garkhedkar, B. S. Gore, W. P. Hu, J. J. Wang // Org. Lett. – 2020. – V. 22. – P. 3531–3536.

227. Lakshmireddy, V. M. A Green and Sustainable Approach for Selective Halogenation of Anilides, Benzanilides, Sulphonamides and Heterocycles / V. M. Lakshmireddy, Y. Naga Veera, T. J. Reddy, V. J. Rao, B. China Raju // Asian J. Org. Chem. – 2019. – V. 8. – P. 1380–1384.

228. Das R. Palladium-Catalyzed, *ortho*-Selective C–H Halogenation of Benzyl Nitriles, Aryl Weinreb Amides, and Anilides / R. Das, M. Kapur // J. Org. Chem. – 2017. – V. 82. – P. 1114–1126.

229. Kim, C. S. Determination of the absolute configuration of (+)-2,7(14),10-bisabolatrien-1-ol-4-one from Japanese cedar, *Cryptomeria japonica* / C. S. Kim, J. Morisawa, N. Nishiyama, T. Kashiwagi, S. I. Tebayashi, M. Horiike // Biosci., Biotechnol., Biochem. – 2002. – V. 66. – P. 1997–2000.

230. Tkachenko, I. M. Convenient synthesis of ethyl 5-oxohomoadamantane-4-carboxylate: A useful precursor of polyfunctional homoadamantanes / I. M. Tkachenko, V. B. Rybakov, Y. N. Klimochkin // *Synthesis*. – 2019. – V. 51. – P. 1482–1490.
231. Ohe, K. Novel pyranilidene complexes from group 6 transition metals and β -ethynyl α,β -unsaturated carbonyl compounds / K. Ohe, K. Miki, T. Yokoi, F. Nishino, S. Uemura // *Organometallics*. – 2000. – V. 19. – P. 5525–5528.
232. Karaki, F. Structure–activity relationship study of non-steroidal NPC1L1 ligands identified through cell-based assay using pharmacological chaperone effect as a readout / F. Karaki, K. Ohgane, H. Fukuda, M. Nakamura, K. Dodo, Y. Hashimoto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – P. 3587–3609.
233. Hrdina, R. Intramolecular C–H Amination Reaction Provides Direct Access to 1,2-Disubstituted Diamondoids / R. Hrdina, F. M. Metz, M. Larrosa, J. P. Berndt, Y. Y. Zhygadlo, S. Becker, J. Becker // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 2015. – P. 6231–6236.
234. Ивлева, Е. А. Синтез 3-гидроксиадамантан-1-илметанолов / Е. А. Ивлева, А. В. Погуляйко, Ю. Н. Климочкин // *Журн. орг. химии*. – 2018. – Т. 54. – С. 1283–1289.

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю – д.х.н., профессору А.Н. Резникову за помощь на всех этапах выполнения работы, зав. кафедрой «Органическая химия» д.х.н. проф. Ю.Н. Климочкину за возможность заниматься научной деятельностью, к.х.н., доц. М.Р. Баймуратову, к.х.н., доц. Д.С. Никерову, к.х.н., доц. И.М. Ткаченко и асп. А.В. Мерзлякову за съемку ЯМР спектров, к.х.н. О.А. Лодочниковой (ИОФХ им. А.Е. Арбузова) за выполнение рентгеноструктурного анализа, а также студентам Д.И. Шамишиной, В.П. Попкову, А.В. Поповой за плодотворное сотрудничество. И всему коллективу кафедры «Органическая химия» за бесценный опыт и неоценимую поддержку на всём пути обучения. Отдельная благодарность родным и близким за всестороннюю поддержку при выполнении работы.