

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

На правах рукописи

Ашаткина Мария Александровна

**СИНТЕЗ АННЕЛИРОВАННЫХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ
КАТАЛИЗИРУЕМОЙ КОМПЛЕКСАМИ МЕТАЛЛОВ
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ХЕКА**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Самара – 2024

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

Научный руководитель: **Резников Александр Николаевич**,
доктор химических наук, доцент, профессор кафедры
«Органическая химия» ФГБОУ ВО СамГТУ

**Официальные
оппоненты:** **Чернышев Виктор Михайлович**
доктор химических наук, профессор РАН, главный
научный сотрудник Центра энергетических
технологий, лаборатории катализа, Автономной
некоммерческой образовательной организации
высшего образования «Сколковский институт науки и
технологий»

Ларионов Владимир Анатольевич
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
отдела элементоорганических соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
университет», г. Санкт-Петербург

Защита состоится «24» декабря 2024 г. в 14:00 на заседании диссертационного совета 24.2.377.03 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета 24.2.377.03; тел./факс (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета 24.2.377.03

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.377.03,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Катализируемое комплексами металлов кросс-сочетание арил- или алкенилгалогенидов или трифлатов с алкенами (реакция Хека), стало одним из основных методов образования связей С-С в органическом синтезе. Существенным преимуществом реакции Хека является то, что в эту реакцию может быть вовлечен широкий спектр непредельных производных, включая как активированные алкены, так и простые олефины. Отсутствие необходимости предварительного получения элементоорганических партнеров (бороновых кислот, металлоорганических соединений) как в других реакциях кросс-сочетания, толерантность к функциональным группам сделали реакцию Хека универсальным инструментом в синтезе структурно сложных биоактивных и природных соединений. Значение этой реакции еще более возросло со времени опубликования Shibasaki и Overman сообщений об успешной реализации асимметрического варианта реакции Хека.

Асимметрическая реакция Хека была использована как ключевая стадия синтеза ряда хиральных природных и биологически активных соединений, таких как спиротрипростатин Б, (+)-вернолепин, (-)-оппозитол, (-)-препиннатерпен, (-)-капнеллен, (-)-азерметол, гефиротоксин 209D, (-)-физостигмин, (-)-физовенин, (-)-эптазоцин. Реализация последовательности «окислительное присоединение – внедрение по связи С=C» позволяет генерировать высоко реакционноспособные σ -комплексы, способные к взаимодействию с различными восстановителями (восстановительная реакция Хека), широким кругом нуклеофилов, а также (гетеро)ароматическими соединениями. Однако селективная функционализация промежуточно образующегося σ -комплекса становится возможной только при тщательном контроле стадий внедрения и β -элиминирования путем подбора соответствующей пары катализатор - субстрат. Это обстоятельство обуславливает структурную сложность и узкий спектр активности большинства используемых катализаторов. Если в «классической» внутримолекулярной реакции Хека относительно высокие энантиомерные избытки продуктов зачастую достигались в присутствии комплексов палладия с доступными лигандами типа BINAP, то реализация асимметрических каскадных превращений на основе окислительного присоединения / внедрения потребовала использования каталитических систем с фосфин-сульфинимидными, фосфорамидитными, P,N-донорными лигандами на основе ферроцена и т. д. Стоимость таких лигандов зачастую превышает стоимость самого палладия, даже с учетом наблюдаемого в последние годы роста цен на этот металл. Поэтому актуальным является поиск синтетически доступных и недорогих лигандов для создания эффективных катализаторов восстановительной реакции Хека.

Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека является привлекательной синтетической методологией для получения многочисленных гетероциклических производных, поскольку позволяет сформировать насыщенный гетероциклический фрагмент в одну стадию. Однако ее синтетический потенциал до конца не раскрыт. Особый интерес представляет использование внутримолекулярной восстановительной реакции Хека в синтезе производных, сочетающих гетероциклический и липофильный каркасный фрагменты (адамantan, гомоадамantan и др.). Такие соединения могут рассматриваться как перспективные скаффолды с высоким уровнем трехмерности (т.е. с высоким содержанием sp^3 -

гибридизованных атомов углерода). Структурная сложность и, что более важно, конформационная жесткость этих молекул открывает широкие возможности в поиске новых лекарственных препаратов с точки зрения достижения разнообразия трехмерной ориентации фармакофоров для максимального увеличения водородных связей, гидрофобного взаимодействия и π -стэкинга. Однако вовлечение во внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека стерически затрудненных субстратов каркасного строения может быть сопряжено с известными трудностями, поскольку такие объемистые заместители могут препятствовать координации субстрата к каталитическому комплексу.

Таким образом, предлагаемая в настоящей работе стратегия, основанная на внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, открывает путь к широкому спектру как рацемических, так и энантиомерно обогащенных карбо- и гетероциклических производных, представляющих интерес как строительные блоки при создании новых лекарственных препаратов, а также с точки зрения их собственной биологической активности. Универсальность предлагаемого подхода определяется широким набором непредельных соединений, которые могут участвовать в подобных превращениях.

Цель и задачи научного исследования. Целью работы является создание эффективных катализаторов и каталитических систем на основе фосфор- и азотсодержащих лигандов для внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и разработка на основе этой реакции методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащенных карбо- и гетероциклических соединений.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- поиск эффективных металлокомплексных катализаторов и каталитических систем внутримолекулярной восстановительной реакции Хека непредельных амидов, простых эфиров, α,β -непредельных кетонов;
- разработка методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащенных индолинов, оксиндолов и 2,3-дигидробензофуранов, в том числе содержащих каркасные структурные фрагменты адамантана и гомоадамантана, на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и Хека-Мацуда;
- разработка методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащенных 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов внутримолекулярной восстановительной реакцией Хека енамидов;
- разработка методов синтеза энантиомерно обогащенных 3-замещенных индан-1-онов внутримолекулярной восстановительной реакцией Хека α,β -непредельных кетонов.

Научная новизна. Установлено, что комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами являются эффективными катализаторами внутримолекулярной восстановительной реакции Хека непредельных амидов и простых эфиров. Впервые показана возможность асимметрической индукции (до 35% *ee*) при катализе комплексом с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином. Впервые во внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека удалось вовлечь стерически нагруженные непредельные субстраты с каркасными заместителями, содержащие как экзо-, так и эндоциклические связи C=C. Так, восстановительной циклизацией 2-(адамантан-1-ил)аллиловых амидов, простых эфиров и анилида гомоадамантен-4-карбоновой кислоты в присутствии комплекса палладия с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином получены

соответственно 3-адамantanилзамещенные индолины, 2,3-дигидробензофураны и спиро-гомоадамantan/оксиндол. Предложен удобный подход к получению 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов восстановительной реакцией Хека синтетически доступных енамидов. Использование каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (R)\text{-C}_3\text{-Tunerphos}$ позволило получить энантиомерно обогащенные изоиндолин-1-оны: до 90% *ee*. Показано преимущество никель-содержащей каталитической системы в случае стерически затрудненного 1-(адамantan-1-ил)-3-(2-бромфенил)проп-2-ен-1-она, обеспечивающей энантиоселективность 97%, в сравнении с каталитической системой $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(R)\text{-SDP}$, хорошо зарекомендовавшей себя в модельной реакции циклизации *орто*-бромхалкона.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы определяется ключевой ролью восстановительной реакции Хека как метода построения карбо- и гетероциклических систем в современной органической химии. Полученные в настоящей работе данные о влиянии лигандного окружения на каталитические свойства комплексов, как полученных в индивидуальном виде, так и генерируемых *in situ*, послужат дальнейшему развитию теоретических представлений о реакциях кросс-сочетания и могут служить основой для создания новых, более эффективных каталитических систем. Практическая значимость работы заключается в разработке новых эффективных катализаторов восстановительной реакции Хека на основе комплексов палладия с синтетически доступными и недорогими хиральными вицинальными диаминами с потенциалом использования таких комплексов в асимметрических процессах. Кроме того, разработанные в ходе настоящего исследования методы получения индолинов, 2,3-дигидробензофуранов и индан-1-онов, содержащих структурные фрагменты адамantanа и гомаадамantanа, могут быть использованы в синтезе соединений с потенциальной антивирусной и др. видами биологической активности. Разработаны подходы к синтезу энантиомерно обогащенных индан-1-онов (до 97% *ee*) и изоиндолин-1-онов (до 90% *ee*), которые являются полезными строительными блоками в синтезе веществ с потенциальной нейротропной (индатралин и его аналоги), антигипертензивной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Получен массив экспериментальных данных по каталитическим свойствам комплексов палладия с хиральными бис-фосфиновыми лигандами в асимметрической восстановительной реакции Хека α,β -непредельных кетонов.

Личный вклад автора. Автором работы проведен поиск и анализ литературных данных по теме исследования, выполнены экспериментальные исследования, осуществлена интерпретация спектральных и физических характеристик полученных соединений. Также им были установлены энантиомерные соотношения полученных нерацемических соединений методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования.

На защиту выносятся следующие положения:

- результаты исследований каталитических свойств комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами и возможности асимметрической индукции при катализе этими комплексами во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека непредельных амидов и простых эфиров;

- синтез индолинов, оксиндолов и 2,3-дигидробензофуранов, в том числе содержащих каркасные структурные фрагменты адамантана и гомоадамантана, на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и Хека-Мацуда;

- общий подход к синтезу 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов путем Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека енамидов *орто*-бромбензойной кислоты. Влияние лигандного окружения и строения енамидов на энантиоселективность данной реакции;

- результаты исследований каталитических свойств комплексов палладия и никеля с фосфор- и азотсодержащими лигандами в асимметрической внутримолекулярной восстановительной реакции Хека α,β -непредельных кетонов.

Объекты исследования: восстановительная реакция Хека, комплексы палладия с вицинальными диаминами, производные индолина, 2,3-дигидробензофурана, оксиндола, изоиндолин-1-она, индан-1-она.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 6 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: WCOS 2022 «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2022); XXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2023); Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 2023); VII Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2023); Всероссийская научная конференция с международным участием «Переработка углеводородного сырья. Комплексные решения» (Самара, 2023).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного внутримолекулярной реакции Хека, восстановительной реакции Хека, каскадным превращениям, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Работа изложена на 161 страницах, содержит 6 таблиц, 4 рисунка. Список цитируемой литературы включает 238 источников.

Диссертация выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20096)

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 всестороннюю поддержку и возможность заниматься научной деятельностью, к.х.н., доц. Е.А. Ивлевой за помощь в оформлении диссертации. к.х.н. доц. М.Р. Баймуратову за съемку ЯМР спектров, зав. лабораторией дифракционных методов исследований, к.х.н. О.А. Лодочниковой и проф. И.А. Литвинову (ИОФХ им. А.Е. Арбузова) за выполнение рентгеноструктурного анализа к.х.н. доц. В.А. Ширяеву за проведение квантово-химических расчетов и своим соавторам – к.х.н. доц. Д.С. Никерову, к.х.н. доц. Ткаченко И.М., асс. С.Ю. Вострухиной, Д.И. Шамшиной, М.В. Сизовой за плодотворное сотрудничество. И всему профессорско-преподавательскому составу кафедры «Органическая химия» за передачу знаний.

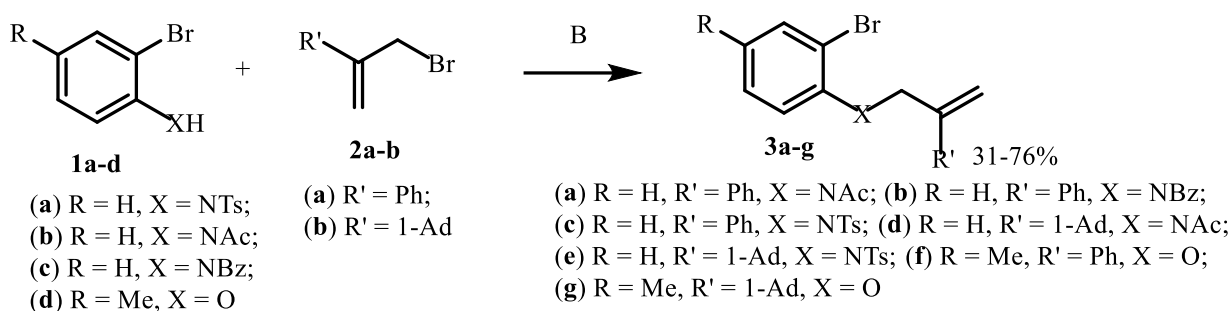
Отдельная благодарность родным и близким за всестороннюю поддержку при выполнении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1.1 Синтез непредельных субстратов

Соединения, сочетающие в своей структуре арильный фрагмент и связь C=C, разделенные алифатическими линкерами различной длины, представляют собой классические субстраты для внутримолекулярной реакции Хека. В нашей работе мы использовали как ранее описанные, так и вновь полученные соединения, которые в результате внедрения арилпалладиевого интермедиата по связи C=C образуют циклические структуры с четвертичным атомом углерода в β -положении к атому палладия. Таким образом исключается возможность образования непредельных продуктов и, при наличии формального источника гидрида, формируется продукт восстановительной реакции Хека. Использование в качестве катализаторов комплексов палладия или никеля с хиральными лигандами обуславливает возможность асимметрической индукции с образованием энантиомерно обогащенных продуктов с четвертичным стереоцентром в гетеро- или карбоциклическом фрагменте. В нашей работе были получены субстраты как с активированной акцепторными или донорными заместителями двойной связью, так и с не активированной.

В качестве предшественников 3-адамантилзамещенных и 3-фенилзамещенных индолинов использовали ненасыщенные амиды **3a-e**, которые получали по реакции (3-бромпроп-1-ен-2-ил)бензола **2a** или 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантана **2b** с амидами **1a-c** в присутствии различных оснований. Амиды **3a-e** были получены с выходами 40-63%. Непредельные эфиры **2f-g** получали при взаимодействии (3-бромпроп-1-ен-2-ил)бензола **2a** или 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантана **2b** с 2-бром-4-метилфенолом **1d** в присутствии K_2CO_3 в среде ацетонитрила. Продукты **2f-g** получены с выходами 76% и 31% соответственно.

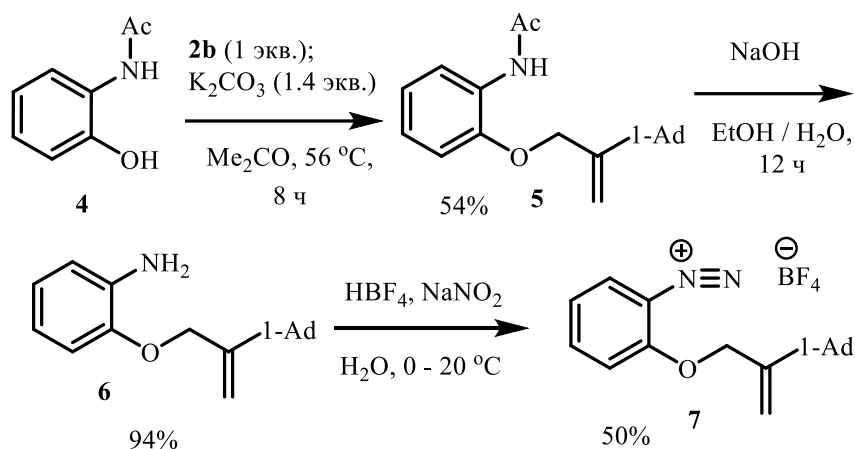


Условия реакции: **3a,b,d** - NaH, ТГФ, 25-66 °С, 24-96 ч;

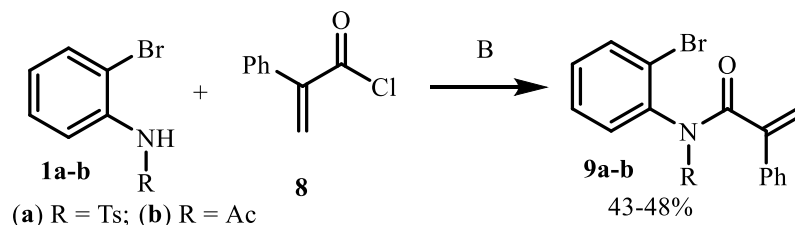
3c,e,g - K_2CO_3 , MeCN, 82 °С, 8-36 ч; **3f** - K_2CO_3 , ДМФА, 70 °С, 5 ч;

Соли диазония значительно легче вступают в реакцию окислительного присоединения, чем арилгалогениды. Поэтому они могут выступать хорошей альтернативой арилгалогенидам в реакциях со стерически нагруженными субстратами. Для этих целей мы, наряду с адамантилзамещенными бромпроизводными, синтезировали соль диазония **7**. Первоначально был получен ацетаниlid **5** путем взаимодействия *N*-(2-гидроксифенил)ацетамида **4** с 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантаном **2b** в присутствии K_2CO_3 в среде ацетона.

Далее удаляли ацетильную защиту с эфира **5** щелочным гидролизом в среде водного этанола. Соответствующий анилин **6** был получен с выходом 94%, из которого, обработкой нитритом натрия и тетрафторборной кислотой синтезирована соль диазония **7** с выходом 50%.

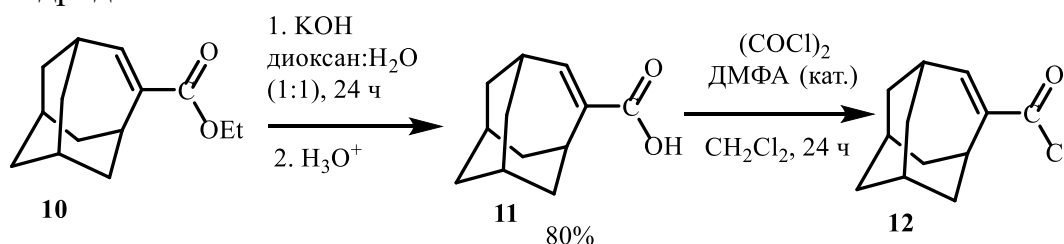


В качестве предшественников оксиндолов использовали ненасыщенные амиды **9a-b**, которые получали по реакции хлорангидрида 2-фенилакриловой кислоты **8** с *N*-(2-бромфенил)-4-метилбензол сульфонамидом **1a** или *N*-(2-бромфенил)ацетамидом **1b** в присутствии различных оснований. Продукты **9a-b** были получены с выходами 48% и 43% соответственно. Хлорангидрид **8** получали путем взаимодействия фенилакриловой кислоты и оксалилхлорида с использованием каталитического количества ДМФА.

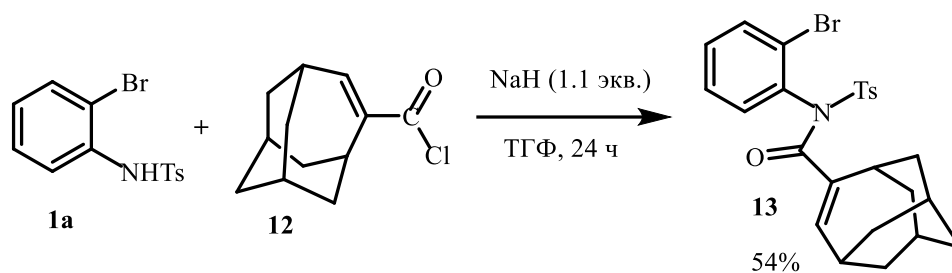


Условия реакции: **9a** - Et₃N, CH₂Cl₂, 25 °C, 12 ч; **9b** - NaH, ТГФ, 25 °C, 12 ч

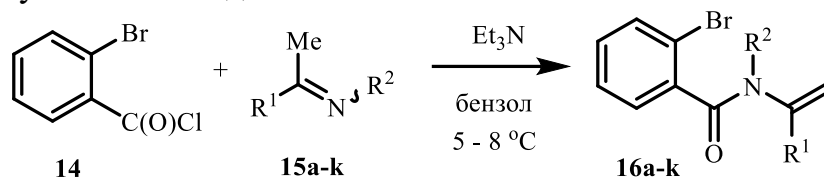
Полициклические соединения, сочетающие липофильные каркасные фрагменты и гетероциклы, представляют особый интерес в поиске новых лекарственных средств. В качестве исходного соединения для получения спиропроизводного с гомоадамантовым и оксиндольным фрагментами мы использовали амид **13**, полученный из этилового эфира гомоадамантен-4-карбоновой кислоты **10**. Эфир **10** подвергли щелочному гидролизу в среде водного диоксана. В результате получали кислоту **11** с выходом 80%, из которой под действием оксалилхлорида и каталитического количества ДМФА образуется хлорангидрид **12**.



При взаимодействии тозиламида **1a** и хлорангидрида гомоадамантен-4-карбоновой кислоты **12** образуется амид **13** с выходом 54%.



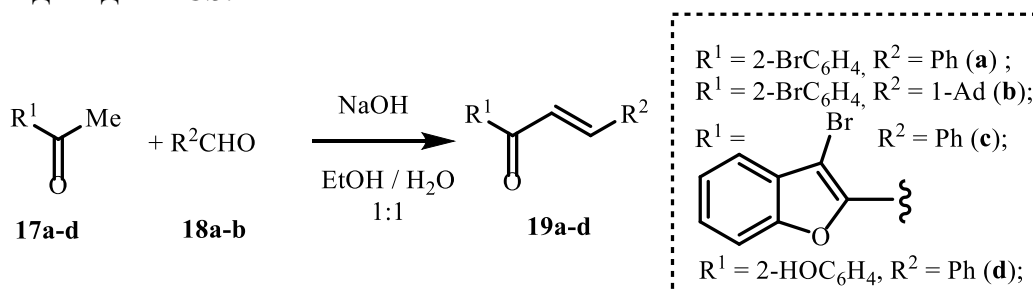
В качестве предшественников изоиндолин-1-онов были использованы ненасыщенные енамиды **16a-k**. Енамиды **16a-k** синтезировали из хлорангидрида *o*-бромбензойной кислоты **14** и иминов **15a-k** в присутствии триэтиламина. Продукты **16a-k** были получены с выходами 30-82%.



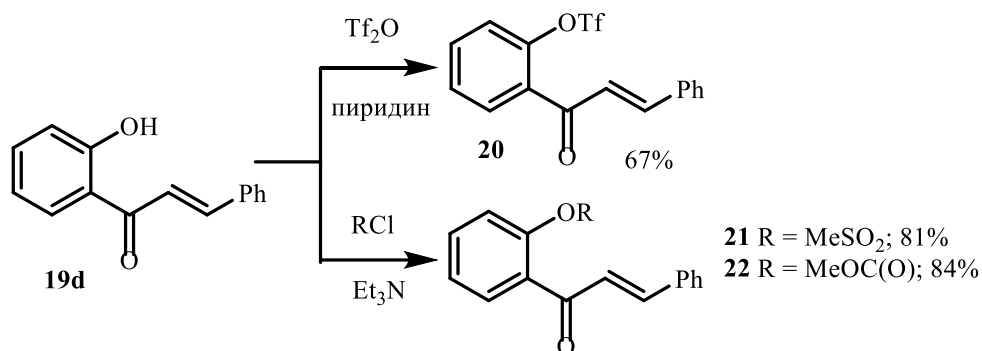
- (a) $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Bn}$; (b) $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$;
 (c) $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$; (d) $R^1 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$;
 (e) $R^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$; (f) $R^1 = \text{тиофен-2-ил}$, $R^2 = \text{Bn}$;
 (g) $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$; (h) $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$;
 (i) $R^1 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$; (j) $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$;
 (k) $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$

Интерес к синтезу производных инданона обусловлен широким спектром их биологической активности. Производные инданона являются ингибиторами протеазы ВИЧ-1, 20S протеасомы, проявляют антибактериальную, противовоспалительную активности. Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека α,β -непредельных кетонов с различными уходящими группами в *орто*-положении ароматического фрагмента может рассматриваться как удобный подход к синтезу инданонов.

С целью исследования влияния природы уходящей группы на ход реакции и энантиомерный избыток продукта в качестве исходных соединений использовали бром-, трифлат-, мезилат- и карбонат-замещенные α,β -непредельные кетоны **19a-22**. Также было получено производное бензофурана **19c**. α,β -Непредельные кетоны **19a-d** получали конденсацией кетонов **17a-d** с бензальдегидом **18a** или адамантан-1-карбальдегидом **18b**.



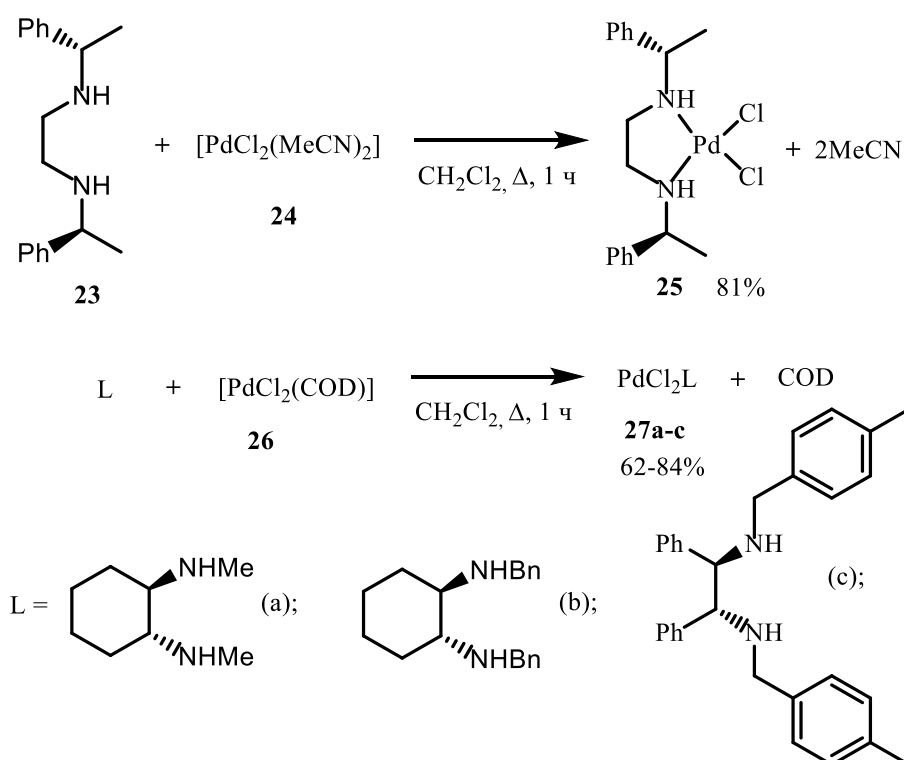
Трифлат **20**, мезилат **21** и карбонат **22** получали взаимодействием *орто*-гидроксиалкона **19d** с Tf_2O , мезилхлоридом, метилхлорформиатом соответственно в присутствии основания.



2.2 Катализаторы внутримолекулярной восстановительной реакции Хека

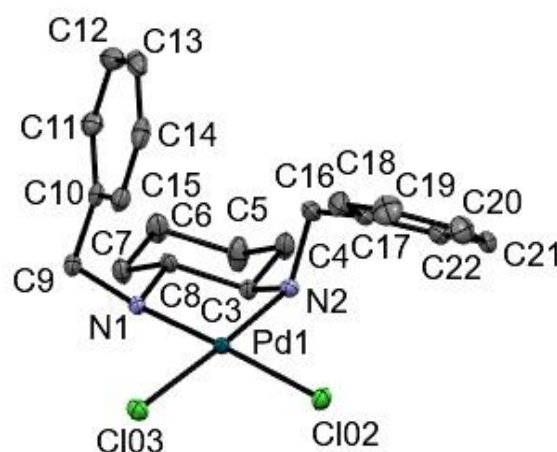
В качестве катализаторов восстановительной реакции Хека использовались комплексы палладия и никеля с коммерчески доступными бис-фосфиновыми и азотсодержащими хиральными лигандами, как выделенные, так и генерируемые *in situ*. Кроме того, был получен ряд комплексов палладия с вицинальными диаминами для изучения возможности их применения в качестве катализаторов восстановительной реакции Хека. Хиральные вицинальные диамины могут служить хорошей альтернативой дорогим, синтетически труднодоступным и легко окисляющимся фосфорсодержащим лигандам. Основным ограничением, препятствующим их внедрению, является дестабилизация низковалентных состояний металлов сильными донорными лигандами. Тем не менее, было принято решение исследовать каталитические свойства ряда комплексов с лигандами на основе доступных хиральных прекурсоров: (*S*)-1-фенилэтиламина, (*1R,2R*)-циклогексан-1,2-диамина и (*1R,2R*)-дифенилэтан-1,2-диамина.

Комплексы Pd(II) с вицинальными диаминами **25**, **27a-c** были получены путем замещения лабильных лигандов в [PdCl₂(MeCN)₂] и [PdCl₂(COD)] в соответствии с приведенными ниже схемами:



Методом РСА было установлено строение и абсолютная конфигурация комплекса **27b**. Оба бензильных заместителя при атомах азота занимают псевдоаксиальные положения.

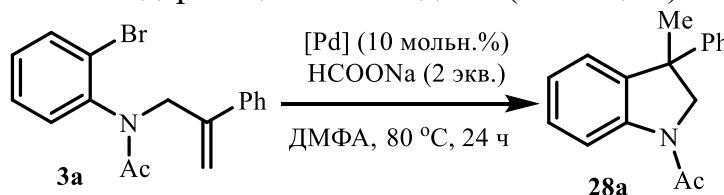
Рис.1. Молекулярная структура комплекса **27b** (CCDC 2307155). Атомы водорода не указаны для ясности.



1.3 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием *орто*-галогенарилзамещенных амидов и простых эфиров

Индолин и 2,3-дигидробензофуран являются ключевыми структурными фрагментами многих природных соединений и лекарственных препаратов. В настоящей работе особое внимание уделено возможности использования внутримолекулярной восстановительной реакции Хека как метода синтеза производных, сочетающих фрагменты индолина и 2,3-дигидробензофурана и липофильные каркасные фрагменты адамантана и гомоадамантана. Такие соединения представляют существенный интерес в поиске новых лекарственных средств благодаря широкому спектру биологической (прежде всего, антивирусной и нейротропной) активности. Кроме того, наличие каркасного фрагмента в ряде случаев может существенным образом влиять на фармакологический профиль субстанции.

Первоначально была исследована восстановительная циклизация *N*-(2-бромфенил)-*N*-(2-фенилаллил)ацетамида **3a** в присутствии комплексов палладия с различными фосфор- и азотсодержащими лигандами (таблица 1).



Использование каталитической системы Pd(dba)₂/(*R*)-BINAP при проведении реакции в ДМФА (строка 1) или смеси метанол/толуол (1:1) не привело к образованию продукта циклизации. Добавление ацетата натрия позволило получить 1-ацетил-3-метил-3-фенилиндолин **28a** с выходом 30% и с небольшим энантиомерным избытком (строка 2).

По этой причине в дальнейших исследованиях в качестве добавки использовался ацетат натрия. Использование монодентатного лиганда (*R*)-MonoPhos привело к некоторому увеличению выхода индолина **28a**. Тем не менее, энантиомерный избыток, как и во втором случае, оставался незначительным (строка 3).

Таблица 1. Оптимизация условий восстановительной реакции Хека амида **3a** в присутствии комплексов палладия с фосфор- и азотсодержащими лигандами.

№	Каталитическая система	Добавки	Конв., %	Выход 28a , %	ee, %
1	Pd(dba) ₂ (10 мольн.%) (<i>R</i>)-BINAP (20 мольн.%)	-	0	0	-
2	Pd(dba) ₂ (10 мольн.%) (<i>R</i>)- BINAP (20 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	100	30	5
3	Pd(dba) ₂ (10 мольн.%) (<i>R</i>)-Monophos (20 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	100	59	4
4	25 (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	100	55	0
5	27a (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.), 15- краун-5 (10 мольн. %)	100	43	0
6	27b (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	25	-	0
7	27b (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.), 15- краун-5 (10 мольн. %)	100	66	35
8	27c (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.), 15- краун-5 (10 мольн. %)	100	36	0

Проведение реакции в присутствии комплексов **25**, **27a** и **27c** с хиральными вицинальными диаминами привело к получению рацемического индолина **28a** с умеренными выходами (строки 4, 5, 8). При катализе комплексом **27b** без добавления 15-краун-5 амид **3a** превращается в продукт **28a** всего на 25% за 24 ч (строка 6). При добавлении в реакционную массу 10 мольн.% 15-краун-5 удается достичь полной конверсии за 24 ч. Кроме того, установлено, что катализ комплексом **27b** приводит к нерацемическому продукту с 35% ee (строка 7).

Абсолютная (*R*)-конфигурация преобладающего энантиомера продукта **28a** предполагается на основании корреляции рассчитанного удельного угла оптического вращения с экспериментальными данными (рисунок 2). Оптимизация геометрии молекулы и вычисление удельных углов оптического вращения проводилась при использовании программного пакета Gaussian 09 на уровне теории функционала электронной плотности с функционалом B3LYP в базисе 6-311++G(2d,2p) с моделью сольватации IEFPCM в хлороформе.

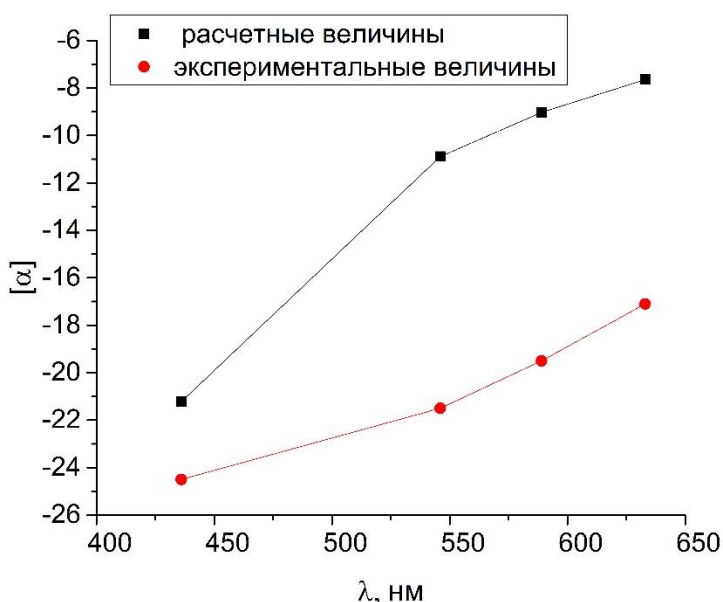
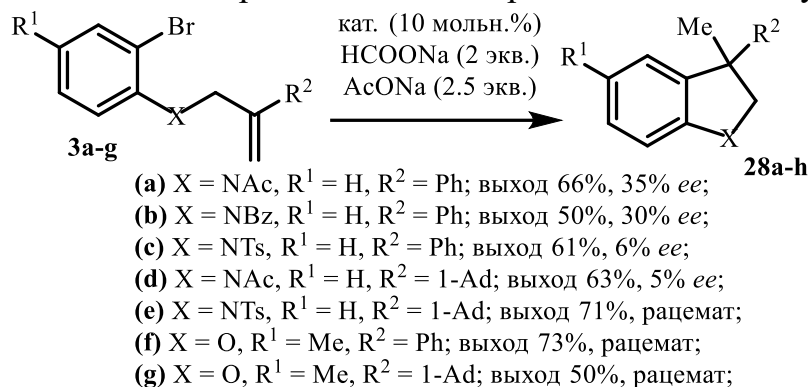


Рис. 2. Расчетные и экспериментальные значения удельных углов оптического вращения для (*R*)-**28a**

С целью исследования влияния природы заместителей на реакционную способность непредельных субстратов и энантиоселективность восстановительной реакции Хека, катализируемой комплексами палладия с вицинальными диаминами, мы использовали производные, содержащие бензоильный и тозилый заместители при атоме азота, а также объемистый адамантильный заместитель при двойной связи. Реакция бензоильного производного **3b** приводит к индолину **28b** с 30% *ee*.



Восстановительная циклизация тозиламида **3c** приводит к индолину **28c** с незначительным энантиомерным избытком (6% *ee*). Реакция адамантильного производного в аналогичных условиях при катализе комплексом **27b** протекает с меньшей скоростью. При проведении реакции при 80 °С в течение 48 ч содержание 1-ацетил-3-(адамантан-1-ил)-3-метилиндолина **28d** в реакционной смеси по данным хромато-масс-спектрометрии составило всего 75%. Поэтому для достижения удовлетворительного выхода за приемлемое время потребовалось увеличение температуры до 100 °С. Следует отметить, что энантиоселективность восстановительной реакции Хека при введении адамантильного заместителя при двойной связи существенно снижается – всего 5% *ee*. Строение соединений **28b** и **28e** подтверждено данными РСА (рисунок 3).

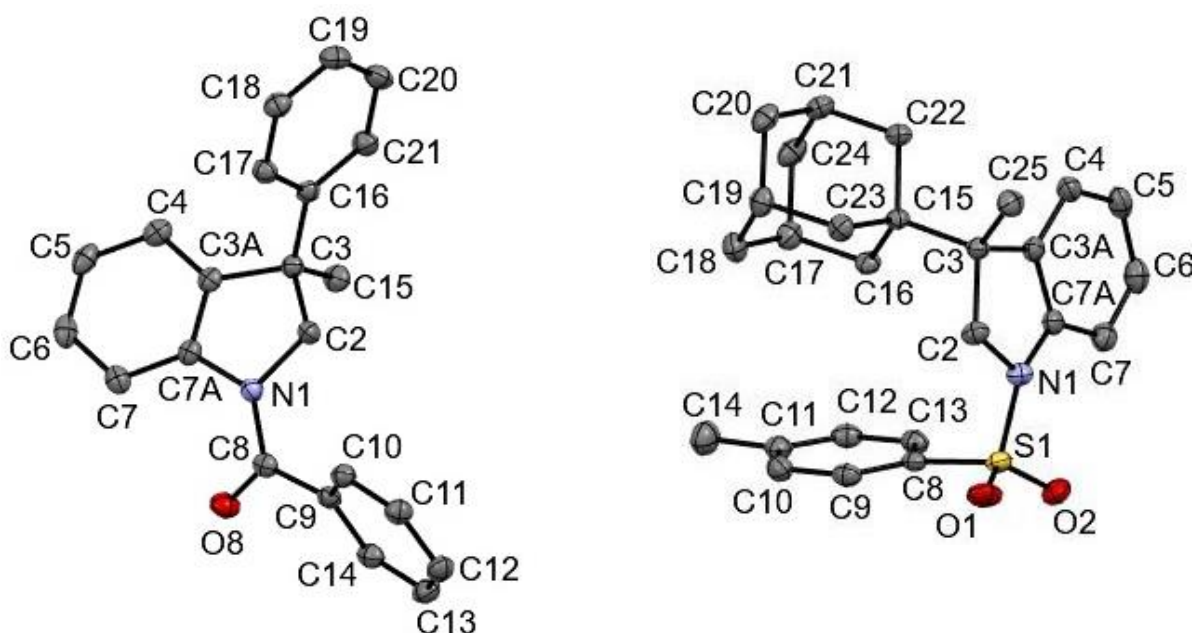


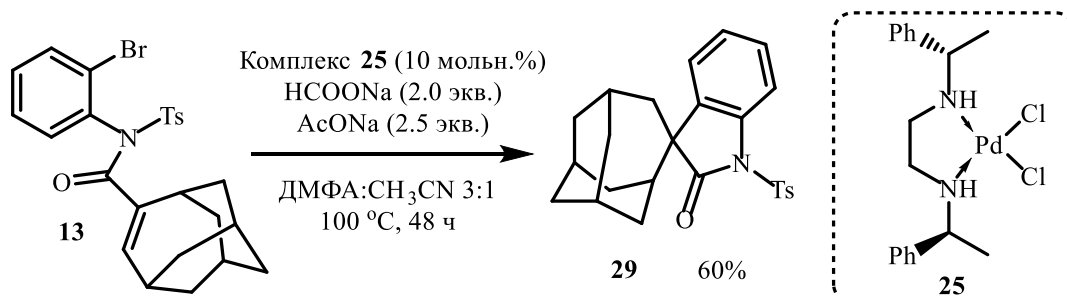
Рис. 3. Молекулярные структуры соединений **28b** (слева) и **28e** (справа). CCDC 2307152 и 2212925. Атомы водорода не указаны для ясности.

Проведение реакции при катализе комплексом **25** приводит к рацемическому продукту с выходом 63%. В аналогичных условиях циклизация адамантилсодержащего сульфонида **3e** приводит к рацемическому продукту **28e**.

При циклизации эфиров **3f, g** в присутствии комплекса **27b** образуются рацемические дигидробензофураны **28f, g**. Таким образом, преимущественное образование одного энантиомера наблюдалось только для ненасыщенных производных **28a-b**, содержащих ацильные заместители у азота. Добавление 15-крауна-5 в реакционную смесь приводит к значительному увеличению выхода и энантиомерного избытка продукта реакции.

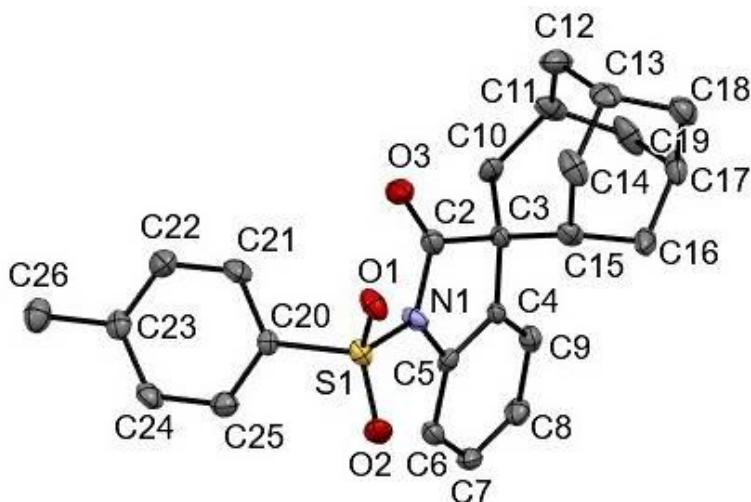
Следует отметить, что предпринятые попытки проведения восстановительной циклизации сульфонида **3e** «безлигандным» методом в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, четвертичных солей аммония и формиата натрия как восстановителя, а также комплексом $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$ не привели к успеху. Неудачными оказались попытки и использования каталитических систем $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / (R)\text{-BINAP}$ (1:2) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (R)\text{-BINAP}$ (1:2). Во всех этих случаях реакция не проходила за исключением $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4]$, где наблюдалось образование *N*-(2-бромфенил)-*n*-толуолсульфонида. Удовлетворительные выходы продукта восстановительной реакции Хека были получены только при использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Ph}_3\text{P}$ (1 : 2) (выход 67%) и комплексов палладия с вицинальными диаминами (71%), что указывает на перспективность этого ранее не описанного вида катализаторов во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека.

Далее мы исследовали восстановительную циклизацию Хека производного гомоадамантина **13** с эндоциклической двойной связью. При катализе комплексом **25** нам удалось получить спиропроизводное **29** с выходом 60%.



Методом РСА была подтверждена структура спиросоединения **29** (рисунок 4).

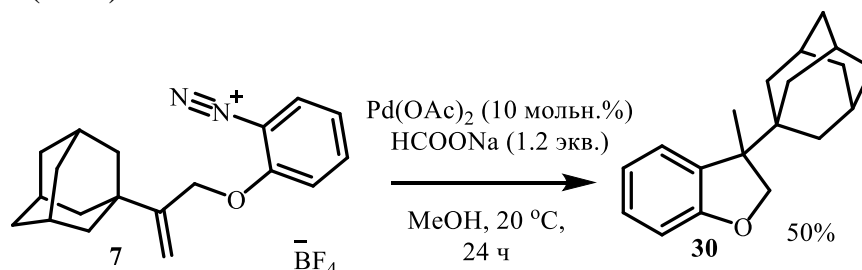
Рис.4. Молекулярная структура соединения **29** (CCDC 2210940). Атомы водорода не указаны для ясности.



С целью изучения возможности проведения циклизации адамантилсодержащих субстратов в более мягких условиях, мы исследовали

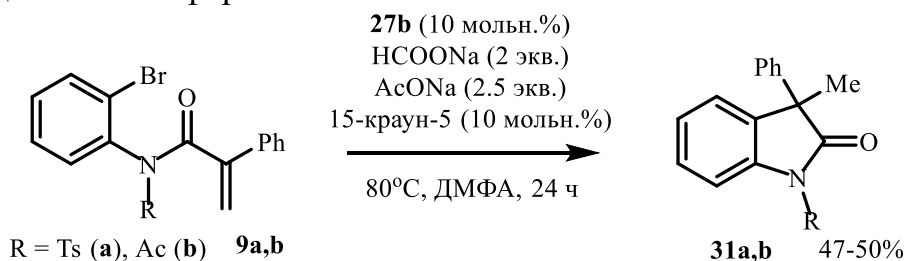
внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека-Мацуда с участием соли диазония **7**.

Реакцию проводили в среде метанола с использованием в качестве восстановителя формиата натрия. В качестве катализаторов данной реакции был использован $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, а также система $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Ph}_3\text{P}$. Показано, что приемлемый выход продукта циклизации **30** (50%) достигается при комнатной температуре и использовании $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.



В присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Ph}_3\text{P}$ выход дигидробензофурана **30** существенно снижается за счет конкурентной реакции образования 1-(проп-1-ен-2-ил)адамантина. Таким образом, наилучшим в отношении исследованного субстрата является "безлигандный" метод проведения восстановительной циклизации.

В рамках изучения каталитических свойств комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека было показано, что комплекс **27b** может выступать катализатором циклизации 2-фенилакриламидов **9a-b**. Оксиндолы **31a-b** получены с умеренными выходами в рацемической форме.



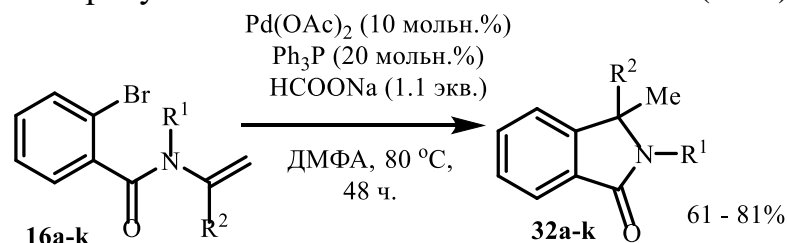
Таким образом, комплексы палладия с доступными и недорогими вицинальными диаминами впервые предложены в качестве катализаторов восстановительной циклизации Хека. Впервые показана возможность асимметрической индукции при катализе этими комплексами. Получен ряд 3,3-дизамещенных индолинов, 2,3-дигидробензофуранов и оксиндолы с хорошими выходами. Катализ комплексами палладия с вицинальными диаминами позволил провести внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека с участием стерически нагруженных субстратов каркасного строения с экзо- и эндоциклическими связями $\text{C}=\text{C}$. Использование соли диазония позволило провести внутримолекулярную восстановительную циклизацию с участием экранированной адамантильным заместителем связи $\text{C}=\text{C}$ при комнатной температуре.

1.4 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием енамидов

Изоиндолин-1-он является одним из наиболее распространенных структурных фрагментов в молекулах природных и синтетических биологически

активных соединений. В рамках настоящего исследования нами изучена Pd-катализируемая восстановительная реакция Хека енамидов как способ получения изоиндолин-1-онов, а также возможность асимметрической индукции в данной реакции при использовании генерируемых *in situ* комплексов с коммерчески доступными хиральными бис-фосфиновыми лигандами.

Рацемические изоиндолин-1-оны **32a-k** были получены циклизацией енамидов **16a-k** в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂/Ph₃P.



$\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ (a); $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (b); $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (c);
 $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (d); $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (e); $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{тиофен-2-ил}$ (f);
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ (g); $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (h); $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (i);
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (j); $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (k)

Для изучения возможности асимметрической индукции нами было проведено тестирование ряда каталитических систем на основе бидентатных фосфиновых лигандов в модельной реакции циклизации *N*-бензил-2-бром-*N*-(1-фенилвинил)бензамида **16a** и *N*-бензил-2-иод-*N*-(1-фенилвинил)бензамида **16l**. В качестве предкатализатора, как и в синтезе рацемических образцов, использовался Pd(OAc)₂. Результаты тестирования представлены в таблице 3.

Таблица 3. Восстановительная реакция Хека *N*-бензил-2-бром-*N*-(1-фенилвинил)бензамида **16a** и *N*-бензил-2-иод-*N*-(1-фенилвинил)бензамида **16l** в присутствии генерируемых *in situ* комплексов Pd с хиральными бис-фосфиновыми лигандами

№ п/п	Лиганд	[Pd]/L	Время, ч	Конв., %	Выход, %	ee, %
1	(<i>S</i>)-BINAP	1:1	48	65	40	17 (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)-BINAP	1:2	77	78	73	76 (<i>R</i>)
3 ^a	(<i>S</i>)-BINAP	1:2	140	44	25	72 (<i>R</i>)
4 ^b	(<i>S</i>)-BINAP	1:2	48	100	86	53 (<i>R</i>)
5	(<i>S</i>)-Segphos	1:2	82	80	73	55 (<i>R</i>)
6	(<i>S,S',R,R'</i>)-Tangphos	1:2	82	88	75	8 (<i>S</i>)
7	(<i>R,R</i>)-DIOP	1:2	48	88	84	6 (<i>R</i>)
8	(<i>R,S_p</i>)-Josiphos	1:2	48	94	79	15 (<i>S</i>)
9	(<i>R</i>)-Monophos	1:4	82	70	45	10 (<i>S</i>)
10	(<i>R</i>)-C₃-Tunerphos	1:2	48	89	76	90 (<i>S</i>)

Примечание. а) в качестве растворителя использовался *N,N*-диметилацетамид; б) использовался *N*-бензил-2-иод-*N*-(1-фенилвинил)бензамид

Наилучшие результаты были достигнуты при циклизации бромпроизводного **16a** в среде ДМФА и использовании (*R*)-C₃-Tunerphos. Каталитическая система Pd(OAc)₂ / (*R*)-C₃-Tunerphos в дальнейшем использовалась для восстановительной

циклизации енамидов с другими заместителями при двойной связи и атоме азота. Результаты представлены в таблице 4.

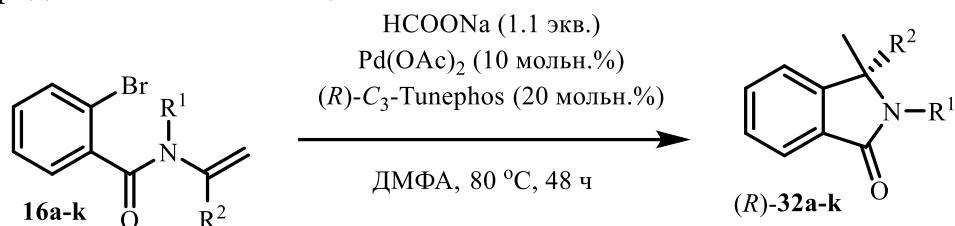


Таблица 4. Восстановительная реакция Хека енамидов **32a-d,f-h,k** в присутствии Pd(OAc)_2 / $(R)\text{-C}_3\text{-Tunerphos}$

№	Продукт	R ¹	R ²	Конв., %	Выход, %	ee, %
1	32a	Bn	Ph	89	76	90
2	32b	Bn	4-CH ₃ C ₆ H ₄	85	63	88
3	32c	Bn	4-FC ₆ H ₄	50	37	22
4	32d	Bn	3-MeOC ₆ H ₄	83	62	0
5	32f	Bn	тиофен-2-ил	87	63	6
6	32g	Me	Ph	50	34	55
7	32h	Me	4-MeOC ₆ H ₄	96	43	23
8	32k	Me	4-ClC ₆ H ₄	100	61	4

Восстановительная реакция Хека енамида **16b** приводит к изоиндолин-1-ону **32b** с выходом 63% и энантиомерным избытком 88% (строка 2). Абсолютная (*S*)-конфигурация преобладающего энантиомера изоиндолин-1-она **32b** предполагается на основании корреляции рассчитанного удельного угла оптического вращения с экспериментальными данными (рисунок 5). Оптимизация геометрии молекулы и вычисление

удельных углов оптического вращения проводилась при использовании программного пакета Gaussian 09 на уровне теории функционала электронной плотности с функционалом B3LYP в базисе 6-311++G(2d,2p) с моделью сольватации IEFPCM в хлороформе. Конформационный анализ показал наличие двух конформеров цис и транс, различающихся ориентацией бензильной группы, разница в энергиях которых составляет 5.69 кДж / моль. Расчетные углы оптического вращения определялись с учетом вкладов этих конформеров.

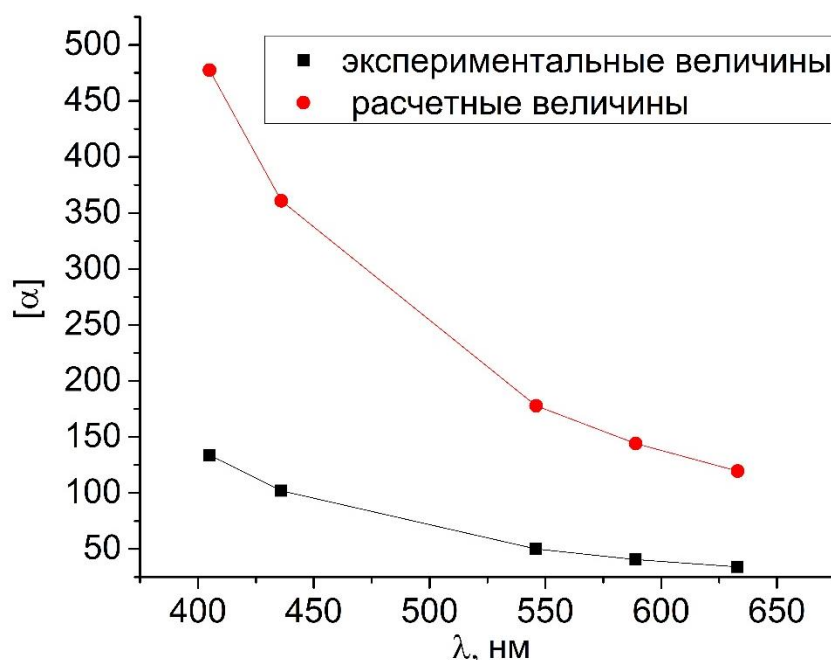


Рис.5. Расчетные и экспериментальные значения удельных углов оптического вращения для (*S*)-**32b**

В то же время, циклизация енамидов с другими заместителями сопровождается резким снижением энантиоселективности при сохранении удовлетворительных выходов.

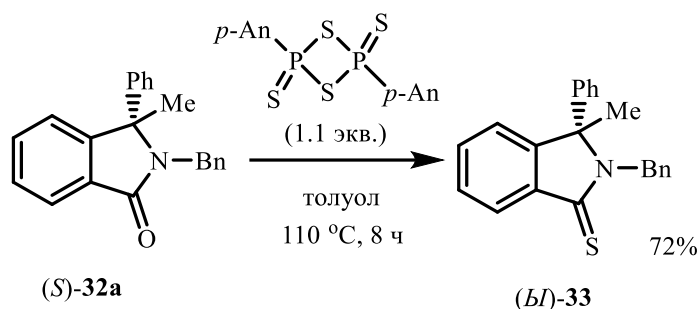
Этот неожиданный результат побудил нас провести дополнительное исследование влияния каталитических систем и условий реакции циклизации енамида **16g** с целью возможного увеличения энантиоселективности реакции. В качестве лигандов были выбраны (*R*)-C₃-Tunephos и (*S*)-BINAP, поскольку с этими лигандами была достигнута наибольшая асимметрическая индукция при циклизации *N*-бензильных производных. Основываясь на данных, полученных с *N*-бензил-2-бром-*N*-(1-фенилвинил)бензамидом **16a** (таблица 5, строки 2 и 3), мы предположили, что протеканию реакции способствуют растворители, способные к образованию водородных связей. Действительно, ДМФА и ДМА имеют близкие значения диэлектрической проницаемости ($\epsilon = 36.71$ и 37.78) и дипольных моментов ($\mu = 3.82$ и 3.80 Д), однако эти два растворителя отличает наличие в ДМФА формильной группы, являющейся слабым донором при образовании водородных связей. При этом наблюдалось значительное снижение скорости реакции при использовании *N,N*-диметилацетамида. В наших дополнительных исследованиях мы использовали ряд протонных полярных растворителей – спиртов, различающихся значениями диэлектрической проницаемости, дипольных моментов и рK_a: 2,2,2-трифторэтанол ($\epsilon = 26.14$, $\mu = 2.05$ Д, рK_a 12.37), метанол ($\epsilon = 33.1$, $\mu = 1.65$ Д, рK_a 15.5), изопропанол ($\epsilon = 18.23$, $\mu = 1.66$ Д, рK_a 16.5) и *tert*-бутанол ($\epsilon = 12.3$, $\mu = 1.66$ Д, рK_a 17.0).

Таблица 5. Влияние растворителей на энантиоселективность восстановительной реакции Хека 2-бром-*N*-метил-*N*-(фенилвинил)бензамида в присутствии Pd(OAc)₂ / (*R*)-BINAP и Pd(OAc)₂ / (*R*)-C₃-Tunephos

№ п/п	Лиганд	Растворитель	Конверсия, %	Выход, %	ee, %
1	(<i>R</i>)-C ₃ -TunePhos	ДМФА	50	34	55
2	(<i>R</i>)-BINAP	CF ₃ CH ₂ OH	0	0	-
3	(<i>R</i>)-BINAP	толуол/MeOH 1:1	100	76	36
4	(<i>R</i>)-C ₃ -TunePhos	толуол/MeOH 1:1	100	72	33
5	(<i>R</i>)-BINAP	<i>i</i> -PrOH	100	74	49
6	(<i>R</i>)-BINAP	<i>t</i> -BuOH	87	67	44

Результаты, представленные в таблице 5, свидетельствуют о том, что проведение реакции в протонных полярных растворителях не приводит к увеличению энантиоселективности реакции по сравнению с результатами, полученными для ДМФА. Столь существенное влияние природы заместителей на энантиоселективность реакции требует дальнейших экспериментальных и расчетных исследований.

Взаимодействием изоиндолин-1-она **32a** с реагентом Лавессона в толуоле получен изоиндолин-1-тион **33**.



Таким образом, внутримолекулярная восстановительная реакция Хека енамидов в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Ph}_3\text{P}$ является удобным подходом к синтезу 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов, обеспечивающим хорошие выходы целевых продуктов (61-81%). Использование хирального бис-фосфинового лиганда (*R*)-*C*₃-Tunerphos в аналогичных условиях позволяет получить энантиомерно обогащенные изоиндолин-1-оны (до 90% *ee*).

1.5 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием α,β -непредельных кетонов

Замещенные инданоны являются ключевыми полупродуктами в синтезе некоторых фармацевтических препаратов и биологически активных соединений. Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека α,β -непредельных кетонов с арильными заместителями, содержащими уходящую группу в *орто*-положении, является удобным подходом к синтезу таких соединений.

В качестве модельной реакции была изучена циклизация *орто*-бромхалкона **19a** в различных условиях. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 6.

В ряде случаев наряду с ожидаемым продуктом **34** также наблюдалось образование 2-метил-3-фенил-1*H*-инден-1-она **35**.

Наилучший результат наблюдается при циклизации по методу **B** и использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2 / (R)\text{-SDP L11}$. Продукт (*R*)-**34** удалось получить с выходом 73% и энантиомерным избытком 85% *ee*.

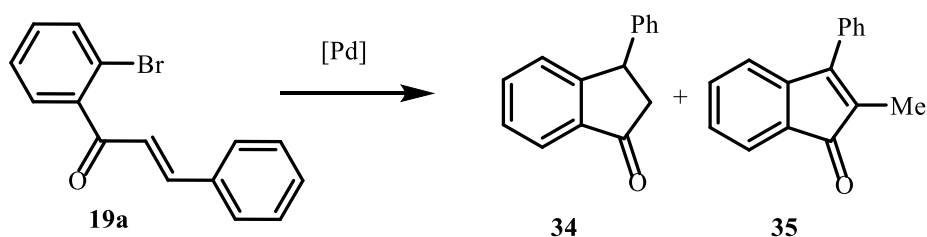


Таблица 6. Результаты внутримолекулярного арилирования халкона **19a** в присутствии различных каталитических систем

№	Метод	Катализатор	Конв., %	Содержание по ГЖХ, %		Выход, %		<i>ee</i> , % (для 34)
				34	35	34	35	
1	A	$[\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2]$	100	86	-	68	-	0
2	A	$[\text{PdCl}_2(S)\text{-BINAP}]$	100	82	-	62	-	0

3	B	[PdCl ₂ (S)-BINAP]	58	35	22	30	18	31 (R)
4 ^a	B	[PdCl ₂ (S)-BINAP]	100	35	35	20	21	45 (R)
5 ^b	B	[PdCl ₂ (S)-BINAP]	100	71	-	55	-	7 (R)
6 ^b	B	Pd ₂ (dba) ₃ (S)-BINAP	93	34	30	25	15	6 (R)
7	B	Pd(dba) ₂ (S)-BINAP	100	75	25	50	22	49 (R)
8 ^a	B	Pd(dba) ₂ (S)-BINAP	100	26	52	20	45	14 (R)
9	B	Pd(dba) ₂ (S,S)-DIPAMP	62	50	8	35	-	0
10	B	PdCl ₂ (COD) (S,S)-DIPAMP	43	34	4	27	-	0
11	B	Pd(dba) ₂ (R,S _p)-Josiphos	100	77	7	63	-	0
12	B	Pd(dba) ₂ (R)-C ₃ -Tunephos	35	20	12	12	-	76 (S)
13 ^r	B	Pd(dba) ₂ (R)-SDP	100	100	-	73	-	85 (R)

Примечание: Метод А: Катализатор 5 мольн. %, диизопропилэтиламин (2 экв.), ДМФА, 150 °С; Метод В: Катализатор 5 мольн.% или предкатализатор 5 мольн.%, лиганд 6 мольн.%, диметилциклогексилламин (4.5 экв.), бензойная кислота (1 экв.), этиленгликоль:ТГФ 1:1; 100 °С.

^a Ag₂CO₃ (1.2 экв.), ^b DIBAL-H (10 мольн. %); ^b Растворитель ПЭГ-400 ^r вместо CyN(Me)₂ использовали (*i*-Pr)₂EtN (3 экв.)

Влияние уходящей группы на ход реакции и энантиомерный избыток продукта изучено на примере халконов **20-22** (Таблица 7).

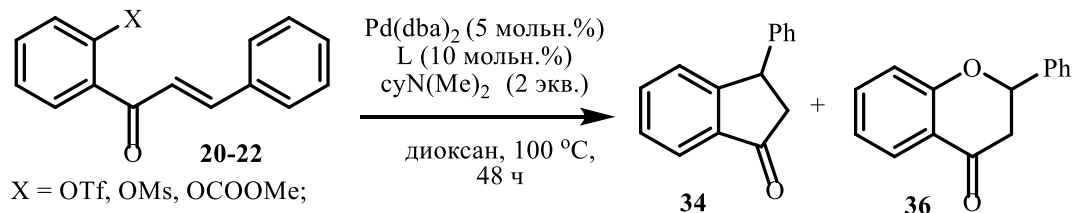


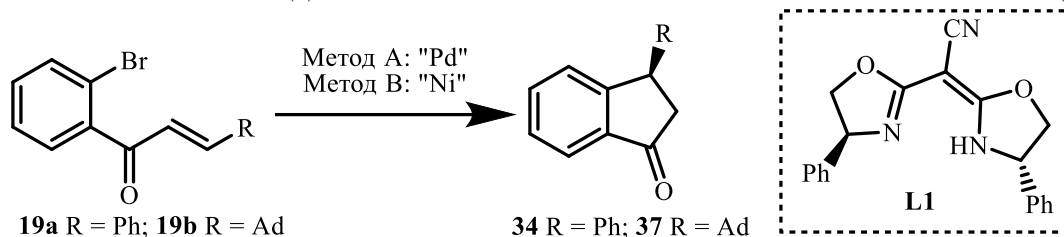
Таблица 7. Результаты исследования влияния уходящей группы на восстановительную циклизацию Хека *орто*-замещенных халконов.

№	X	L	Конв., %	Содержание по ГЖХ, %		Выход, %		<i>ee</i> , % (для 34)
				34	36	34	36	
1	OTf	(S)-BINAP	100	73	27	55	21	53(R)
2	OMs	(S)-BINAP	55	-	22	-	15	-
3	OCOOMe	(S)-BINAP	100	-	85	-	63	-
4 ^a	OTf	(S)-BINAP	100	25	37	24	33	48 (R)
5	OTf	(S,S',R,R')-TangPhos	39	26	13	23	7	74 (S)
6	OTf	(R)-C ₃ -Tunephos	35	19	15	12	7	83 (S)

Примечание: ^a ДМФА вместо диоксана

Образование продукта **34** наблюдается только в случае трифлат-замещенного субстрата **20**.

В отличие от *орто*-бромхалкона **19a**, циклизация α,β -непредельного кетона **19b** с адамантильным заместителем в присутствии Pd(dba)₂/SDP приводит к индан-1-ону **37** с низким выходом (13%) и энантиомерным избытком (30%). Использование комплекса никеля, генерируемого *in situ* из NiBr₂ и бисоксазолинового лиганда **L1** позволило повысить энантиоселективность до 97%.



Метод А: Pd(dba)₂ (5 мольн.%), (*R*)-SDP (6 мольн.%), (*i*-Pr)₂EtN (3 экв.), PhCOOH (1 экв.), этиленгликоль:ТГФ (1:1), 100 °С, 48 ч;

Метод В: NiBr₂ (5 мольн.%) **L1** (6 мольн.%), Li₂CO₃ (3 экв.), Mn (3 экв.), H₂O (1 экв.)

Таблица 9. Восстановительная циклизация Хека α,β -непредельных кетонов **19a, b**

№	Метод	R	Выход, %	ee, %
1	А	Ph	73	85 (<i>R</i>)
2	В	Ph	30	83 (<i>R</i>)
3	А	Ad	13	30 (<i>R</i>)
4	В	Ad	40	97 (<i>R</i>)

Абсолютная (*R*)-конфигурация инданона **37** установлена на основе данных РСА полученного из него тозилгидразона **38**.

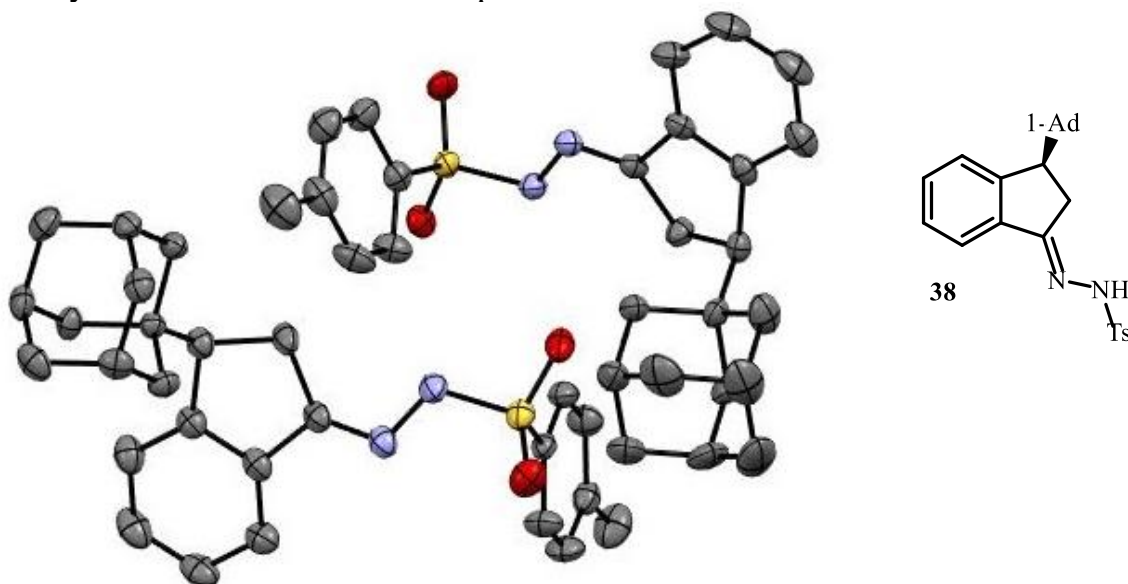
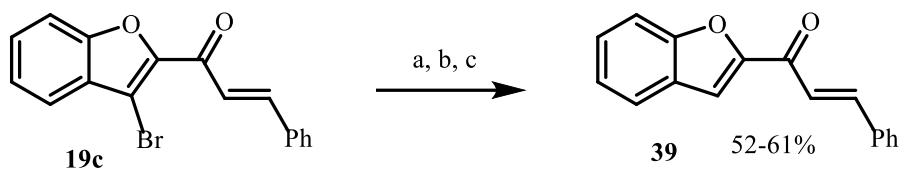


Рис. 6. Молекулярная структура соединения **38** Атомы углерода показаны серым, кислорода - красным, азота - синим, серы - желтым цветом; атомы водорода не указаны для ясности.

В отличие от рассмотренных выше α,β -непредельных кетонов **19a,b**, реакция производного бензофурана **19c** приводит к продукту формального замещения брома на водород **39**.



(a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 мольн.%), $(i\text{-Pr})_2\text{EtN}$ (2 экв.), ДМФА, 100 °С, 48 ч;

(b) $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 мольн.%), $(R, S_p)\text{-Josiphos}$ (6 мольн.%), $\text{CyN}(\text{Me})_2$ (4 экв.), PhCOOH (1 экв.), этиленгликоль:ТГФ (1:1), 100 °С, 48 ч;

(c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 мольн.%), $(S)\text{-BINAP}$ (20 мольн.%), HCOONa (1.1 экв.), ДМФА, 80 °С, 48 ч;

Таким образом, наибольшая энантиоселективность во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека *орто*-бромхалкона была достигнута при использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2 / (R)\text{-SDP}$, в то время как для стерически затрудненного 1-(2-бромфенил)-3-(адамantan-1-ил)проп-2-ен-1-она катализ комплексом никеля с бис-оксазолиновым лигандом оказался более эффективным, обеспечивая энантиоселективность 97% *ee*.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Показано, что комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами являются эффективными катализаторами внутримолекулярной восстановительной реакции Хека с участием *N*-(2-фенилаллил)- и *N*-[2-(адамantan-1-ил)аллил]-замещенных амидов и простых эфиров, а также *орто*-броманилидов 2-фенилакриловой кислоты. Впервые показана возможность асимметрической индукции в этой реакции (до 35% *ee*) при катализе комплексом палладия с $(1R,2R)\text{-N,N}'\text{-дибензилциклогексан-1,2-диамином}$.

2. Разработан метод получения 3-адамантилзамещенных индолинов и 2,3-дигидробензофуранов, а также спиро-гомоадамantan/оксиндола на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека каркасных субстратов с экзо- и эндоциклическими связями $\text{C}=\text{C}$. Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека-Мацуда может быть использована как удобный способ циклизации стерически затрудненных адамантилсодержащих субстратов в мягких условиях.

3. Разработан метод получения 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов путем Pd -катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека енамидов *орто*-бромбензойной кислоты. Показано, что использование каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (R)\text{-C}_3\text{-Tunephos}$ позволяет получить нерацемические изоиндолин-1-оны (до 90% *ee*).

4. Установлено, что в ряду бис-фосфиновых лигандов в модельной Pd -катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека 1-(2-бромфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она наибольшая энантиоселективность (85% *ee*) достигается с лигандом $(R)\text{-SDP}$. В то же время, введение адамантильного заместителя в молекулу непредельного субстрата приводит к значительному снижению энантиоселективности. В то же время, использование комплекса $\text{Ni}(0)$, генерируемого *in situ* из соли $\text{Ni}(\text{II})$ и бис-оксазолинового лиганда позволяет сохранить высокую энантиоселективность реакции (97% *ee*) также и в случае адамантилзамещенного α,β -непредельного кетона.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Reznikov, A.N. Recent developments in asymmetric Heck type cyclization reactions for constructions of complex molecules / A.N. Reznikov, **М.А. Ashatkina**, Y.N. Klimochkin // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19. – P. 5673-5701.
2. **Ашаткина, М.А.** Внутримолекулярная циклизация *орто*-замещенных халконов в присутствии комплексов палладия с хиральными фосфиновыми лигандами / М.А. Ашаткина, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // *Журн. орг. хим.* – 2022. – Т. 58. – С. 532-542.
3. **Ашаткина, М.А.** Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека в синтезе 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов / М.А. Ашаткина, А.Н. Резников, С.Ю. Вострухина, Д.С. Никеров, Ю.Н. Климочкин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2023. – Т.72. – С. 1809-1814.
4. Reznikov, A.N. Reductive Heck cyclization of cage containing compounds: Convenient access to adamantyl-substituted indolines and spiro-homoadamantane-oxindole / A.N. Reznikov, **М.А. Ashatkina**, S.Y. Vostruhina, Y.N. Klimochkin // *Tetrahedron Lett* – 2023. – V. 116. – 154322.
5. **Ashatkina, М.А.** The First Example of Intramolecular Reductive Heck–Matsuda Reaction: Synthesis of 3-(Adamantan-1-yl)-3-methyl-2, 3-dihydrobenzofuran / М. А. Ashatkina, А. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin // *Russian Journal of General Chemistry* – 2023. – V. 93 (Suppl 2). – P. S478–S481.
6. **Ashatkina, М.А.** Chiral vicinal diamines as promising ligands in Pd-catalyzed reductive Heck type cyclizations / М. А. Ashatkina, А. 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.

Тезисы докладов и материалы конференций

7. **Ашаткина, М.А.** Синтез нерацемических производных инданона и изоиндолина на основе асимметрической восстановительной реакции Хека в присутствии комплексов палладия / М.А. Ашаткина, А.Н. Резников, Д.С. Никеров, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней». Сочи. – 2022. – С. 220.
8. Сизова, М.В. Синтез адамантилзамещенных производных индолина и дигидробензофурана путем проведения внутримолекулярной восстановительной реакции Хека / М.В. Сизова, **М.А. Ашаткина**, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Химия и химическая технология в XXI веке». Томск. – 2023. – С. 544.
9. **Ашаткина, М.А.** Синтез производных индолина, дигидробензофурана и оксиндола в условиях катализа комплексами палладия / М.А. Ашаткина, М.В. Сизова, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Байкальские чтения-2023». Иркутск. – 2023. – С. 281.
10. Шамшина, Д.И. Синтез производных индолина и оксиндола в условиях внутримолекулярной восстановительной реакции Хека / Д.И. Шамшина, М.В. Сизова, **М.А. Ашаткина**, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл.

«Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Уфа. – 2023. – С. 238.

11. Резников, А.Н. Новые пути асимметрического синтеза кислород- и азотсодержащих гетероциклов на основе Ni- и Pd-катализируемых реакций образования связей С-С / А.Н. Резников, Д.С. Никеров, М.А. Ашаткина, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Переработка углеводородного сырья. Комплексные решения» (Левинтерские чтения). Самара. – 2023. – С. 259.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета
24.2.377.03 при ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет»
(протокол №8 от «22» октября 2024 г.)

Заказ № __ Тираж 100 экз.

Форм. лист. 60×84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Отдел типографии и оперативной печати
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244