

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

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель
доктор химических наук, доцент
Резников Александр Николаевич

Самара – 2026

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

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

**Официальные
оппоненты:** **Боярский Вадим Павлович**
доктор химических наук, профессор ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный университет»,
г. Санкт-Петербург

Абель Антон Сергеевич
кандидат химических наук, доцент ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова», г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Рязанский
государственный университет имени С.А. Есенина»,
г. Рязань

Защита состоится «08» сентября 2026 г. в 10:30 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 <https://d24237703.samgtu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.377.03,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 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 карбасных 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.

Цель и задачи научного 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 непредельных субстратов, в том числе каркасного строения, для восстановительной реакции Хека;
- исследование внутримолекулярной восстановительной реакции Хека непредельных амидов в присутствии комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами;
- разработка методов синтеза рацемических и энантимерно обогащенных 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 гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-еновый фрагменты;
- разработка методов синтеза рацемических и энантимерно обогащенных 3-адамантилин-1-онон 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 энантимерно 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*-аллиламинов 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.

Объекты исследования: комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами; энантиомерно обогащенные 3,3-дизамещенные индолины; аннелированные 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).

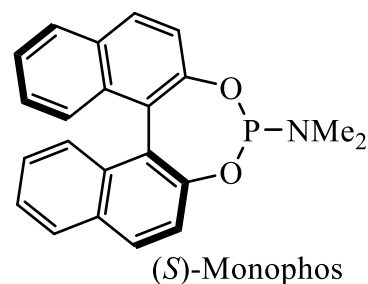
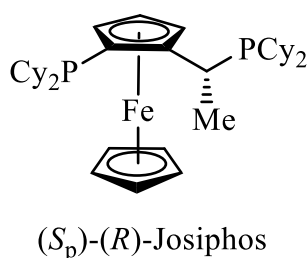
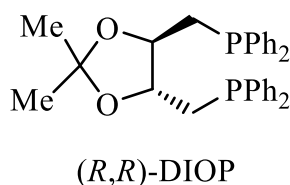
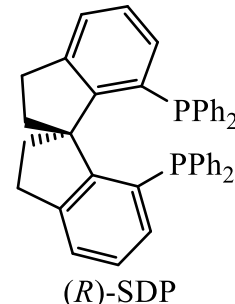
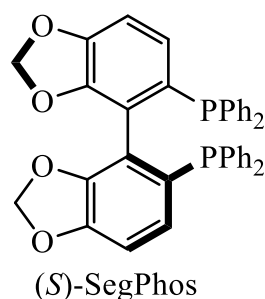
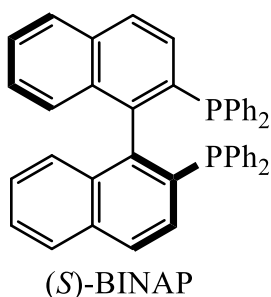
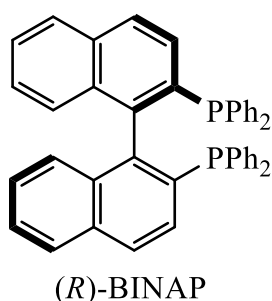
Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю – д.х.н., профессору А.Н. Резникову за помощь на всех этапах выполнения работы, зав. кафедрой «Органическая химия» д.х.н. проф. Ю.Н. Климочкину за возможность заниматься научной деятельностью, к.х.н., доц. М.Р. Баймуратову, к.х.н., доц. 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. Шаминой, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

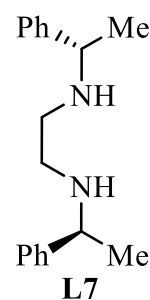
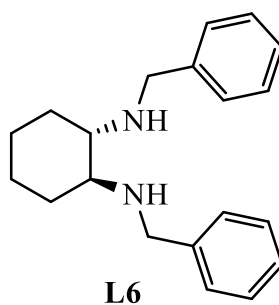
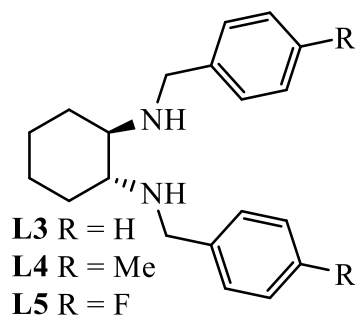
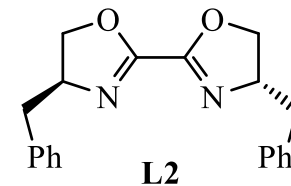
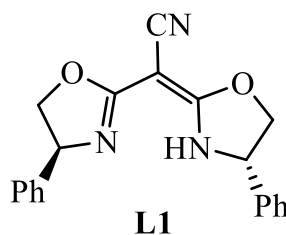
1. Лиганды для внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и каскадных превращений

Для проведения внутримолекулярной 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. 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)-Моноphos, (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.



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 хиральный лиганд семикорринового типа **L1**. Также исследовались каталитические свойства комплексов палладия с хиральными бис-оксазолином **L2** и вицинальными диаминами **L3-7**.



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. Одним из возможных подходов к синтезу энантиомерно обогащенных 3,3-дизамещенных индолинов может быть внутримолекулярная восстановительная реакция Хека.

В модельной реакции циклизации непредельного амида **1a** для получения индолина **2a** использовались комплексы палладия с (*R*)-BINAP, бис-оксазолином и вицинальными диаминами (таблица 1).

Использование каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2$ / (*R*)-BINAP не привело к образованию продукта реакции, однако при проведении реакции в присутствии ацетата натрия был получен индолин **2a** с выходом 30% и энантиоселективностью 5% (строки 1,2). Поэтому в дальнейшем исследовании в качестве добавки использовали ацетат натрия.

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.

В случае использования бис-оксазолинового лиганда $[\text{PdCl}_2\text{L2}]$ улучшить результаты не удалось (строки 3,4). Первоначально при катализе комплексом палладия с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином $[\text{PdCl}_2\text{L3}]$ конверсия исходного амида оказалась всего 25% и выделить индолин **2a** в индивидуальном виде не удалось (строка 5). При добавлении 10 мольн.% 15-краун-15 в качестве катализатора межфазного переноса, был получен индолин **2a** 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 связи с этим нами было изучено влияние донорного (*R* = Me, **L4**) и акцепторного (*R* = 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).

Введение в реакцию иодпроизводного **1b** вместо бромпроизводного **1a** позволило несколько увеличить скорость реакции, однако при этом наблюдалось уменьшение энантиоселективности (67%, строка 12).

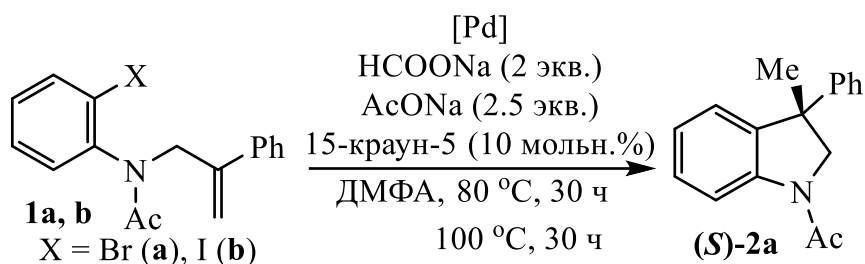


Таблица 1.

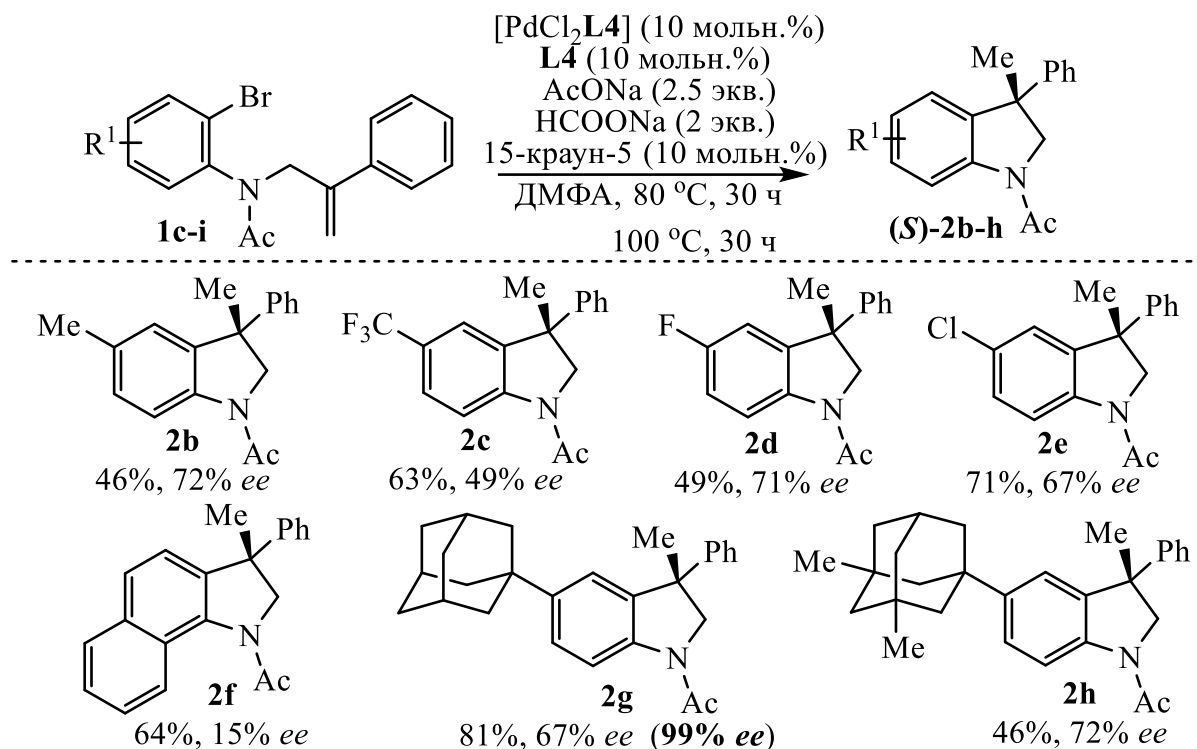
Восстановительная реакция Хека амидов 1a,b в присутствии комплексов палладия с хиральными фосфор- и азотсодержащими лигандами

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

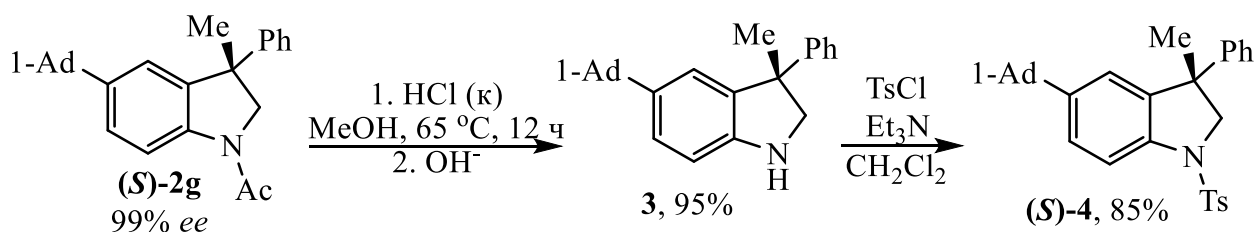
^a 10 мольн.%; ^b AcONa (2.5 экв.), L (10 мольн.%), 15-краун-5 (10 мольн.%); ^c После колоночной хроматографии; ^z Определен методом ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak AD-3R; ^o Pd(dba)₂ (10 мольн.%), (R)-BINAP (20 мольн.%); ^e 80 °C, 24 ч; ^ж 100 °C, 30 ч; ^и 80 °C, 30 ч, 100 °C 20 ч

Каталитическая система [PdCl₂L4]/L4 1:1, показавшая один из наилучших результатов в модельной реакции, была в дальнейшем использована для получения энантиомерно обогащенных индолинов (**2b-h**) с различными, в том числе липофильными каркасными заместителями в пятом положении. Для отнесения пиков энантиомеров на хроматограммах ВЭЖХ были также получены рацемические образцы соединений (**2a-h**) путем циклизации амидов (**1a,c-i**) при катализе Pd(OAc)₂/Ph₃P (1:2). Энантиомерные избытки 5-замещенных продуктов оказались несколько ниже, чем у (**2a**) и находятся в диапазоне 49-72% ee. Исключением является продукт **2f** (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 **1h** и **1i** не привело к значительному снижению энантиоселективности при их циклизации. Перекристаллизацией индолина **2g** с адамантильным заместителем из этанола удалось получить индивидуальный энантиомер (>99% *ee* по ВЭЖХ).



(S)-Конфигурация индолина **4**, полученного из **2g** в соответствии с приведенной ниже схемой, подтверждена данными PCA (рис. 1).



Абсолютная конфигурация других продуктов восстановительной реакции Хека **2a-h** предполагается по аналогии.

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

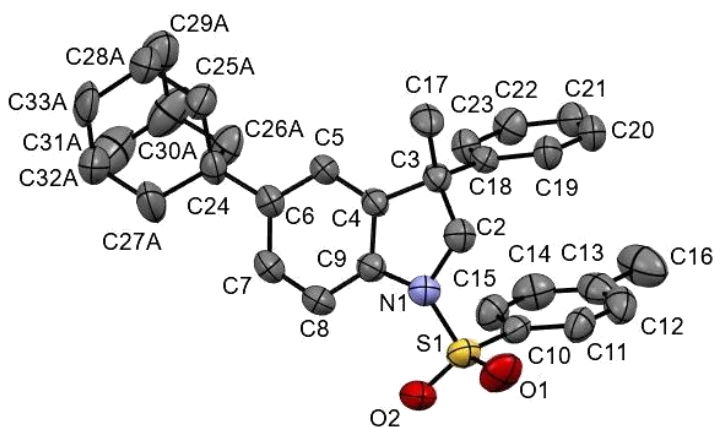
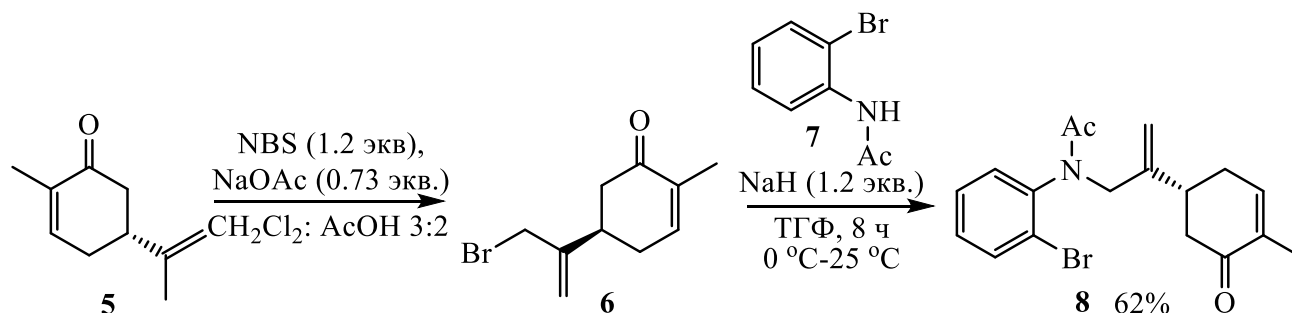


Рисунок 1. ORTEP-Диаграмма индолина **(S)-4** (CCDC 2487408)

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 **8** из доступного природного соединения (5*R*)-(-)-карвона **5**.



В качестве катализаторов восстановительной реакции Хека были использованы комплексы палладия с (*R,R*)- и (*S,S*)-изомерами *N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамина [PdCl₂L3] и [PdCl₂L6]. 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 **9** (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 ¹³C.

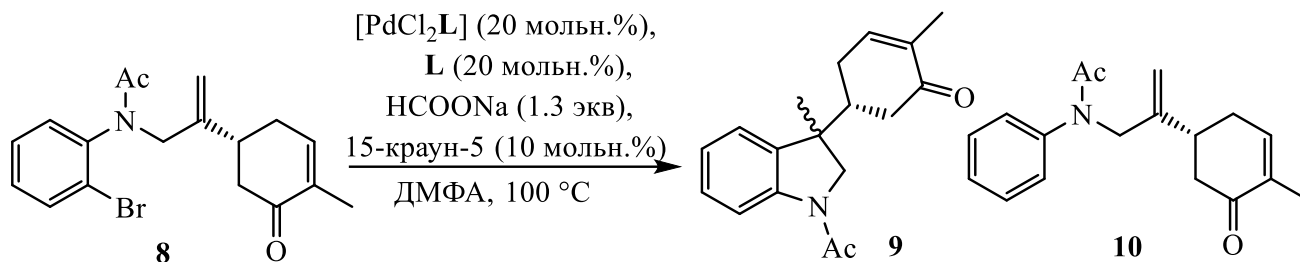


Таблица 2.

Циклизация амида **8 в присутствии комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами**

№	Катализатор, (мольн.%)	Добавка, (мольн.%)	Конверсия, %	Соед. 9 ^а , %	Соед. 10 ^а , %	Выход ^б , %:	
						9	10
1	[PdCl ₂ L3] (10)	L3 (10)	37	37	0	12	-
2	[PdCl ₂ L3] (20)	L3 (20)	100	84	0	73	-
3	[PdCl ₂ L6] (10)	L6 (10)	50	0	43	0	25
4	[PdCl ₂ L7] (10)	-	53	32	7	-	-

^а Определена методом ГХ-МС; ^б После колоночной хроматографии

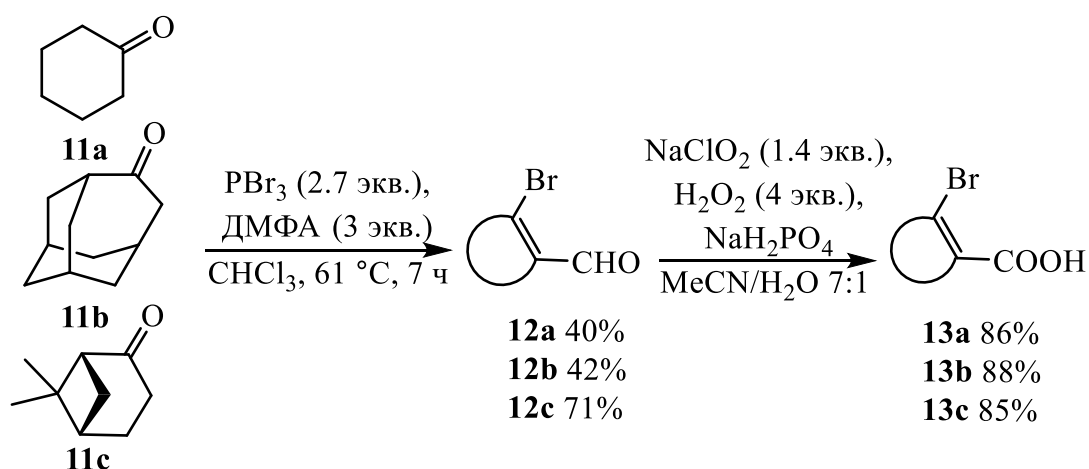
С другой стороны, использование комплекса аналогичного строения, но с (*S,S*)-изомером диамина приводит к образованию продукта формального замещения брома на водород **10** (строка 3). Образование продукта **10** может объясняться только отсутствием стадии внедрения неопределённого фрагмента субстрата **8** по связи Pd-C. Наиболее вероятной причиной последнего являются стерические затруднения, создаваемые (*S,S*)-изомером диамина **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 [PdCl₂L7] образовалась сложная смесь продуктов, идентифицировать которые не удалось (строка 4). Эти данные указывают на определяющую роль строения диамина не только на энантио-, но и хемоселективность восстановительной реакции Хека.

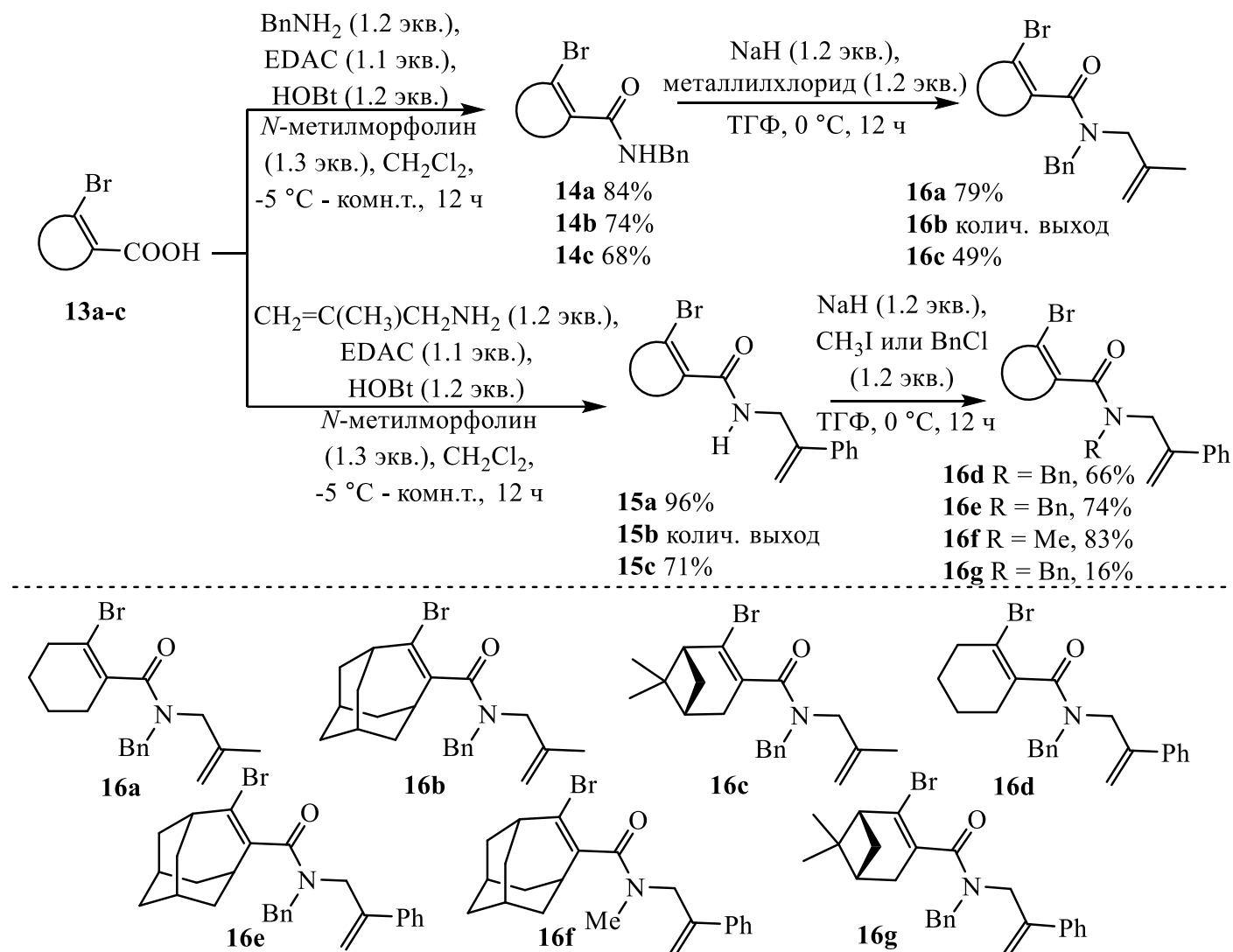
3. Циклизация неопределённых амидов алициклических карбоновых кислот

Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием галогенциклоалкенильных субстратов на сегодняшний день почти не изучена. В то же время, она может служить удобным подходом к синтезу самых разнообразных би- и полициклических производных с потенциальной биологической активностью. Особый интерес привлекают соединения, в которых азагетероциклы и мостиковые бициклические системы или каркасные углеводороды (адамантан, гомоадамантан и др.) входят в состав конденсированной системы.

2-Бромциклогекс-1-ен-1-карбоновая кислота (**13a**), 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновая кислота (**13b**) и 2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновая кислота (**13c**) были получены из циклогексанона (**11a**), гомоадамантанона (**11b**) и (1*R*,5*S*)-(+)-нопинона (**11c**) формилированием системой PBr₃/ДМФА с последующим окислением альдегидов **12a-c**.



Из кислот **13a-c** были синтезированы *N*-металлил- и *N*-(2-фенилаллиламины **16a-g** в соответствии с приведенной ниже схемой.



Восстановительную реакцию Хека осуществляли сначала с использованием диаминового комплекса $[\text{PdCl}_2\text{L7}]$ (таблица 3, строки 1-4, 6, 8). В случаях циклизации **16d,e** наблюдалось образование рацемических продуктов **17d,e** (таблица 3, строки 4, 6). Продукт циклизации *N*-метильного производного **17f** выделить не удалось из-за близости R_f целевого соединения и родственных примесей (строка 8). Для полного превращения амида **16a** потребовалось

30 мольн.% комплекса (Таблица 3, строка 1). Неожиданным для нас оказалось, что стерически нагруженное производное бромгомадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты **16b** дает продукт циклизации **17b** с

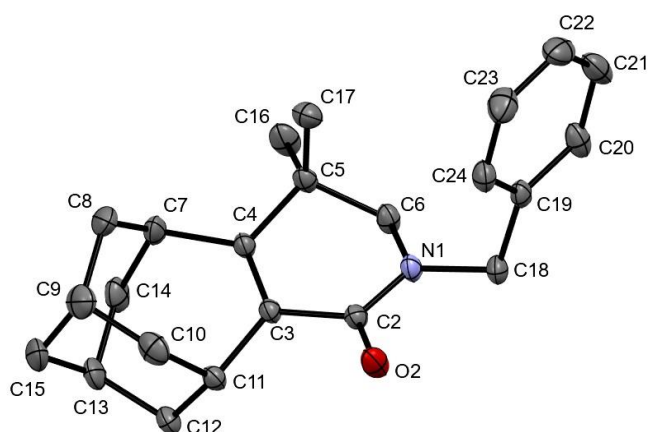
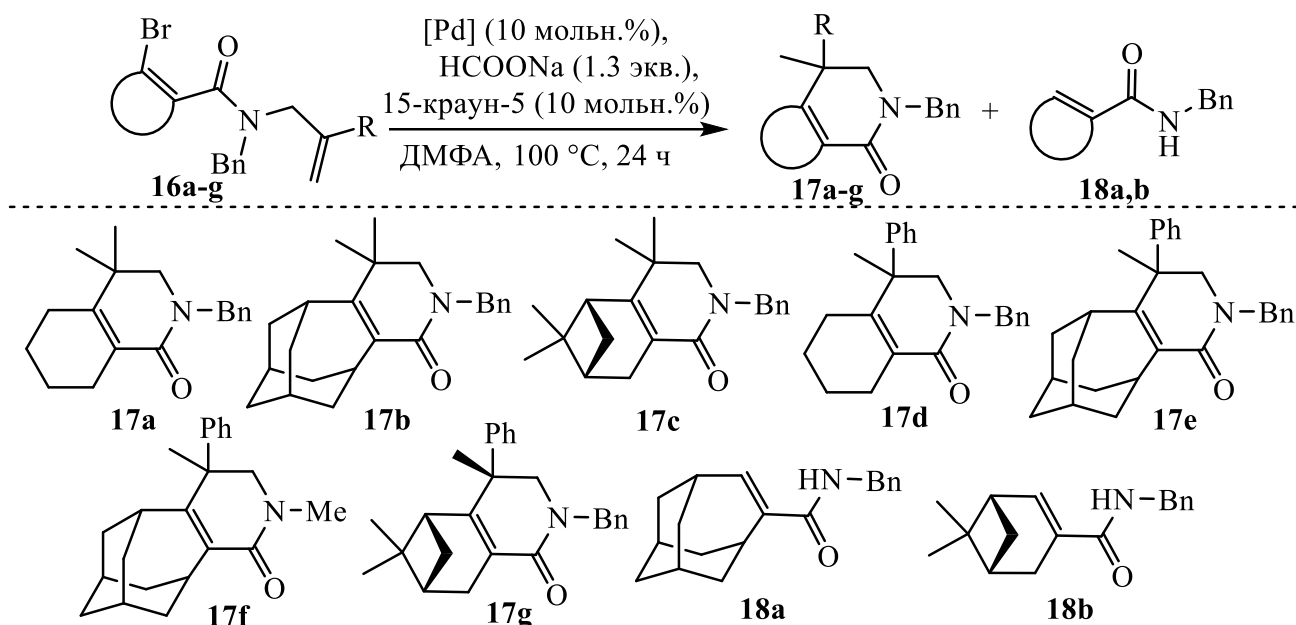


Рисунок 2. ORTEP-Диаграмма **17b** (CCDC 2364989)

бромгомадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты **16b** дает продукт циклизации **17b** с

хорошим выходом (80%) в присутствии 10 мольн.% того же катализатора (строка 2). Строение соединения **17b** подтверждено данными РСА (рис. 2).



Рацемические образцы использовались в дальнейшем для разработки методик аналитического разделения энантиомеров **17d,e**.

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 скалемическим смесям **17d** и **17e** с незначительным преобладанием одного из энантиомеров (строки 5, 7). В то же время, она была успешно использована в диастереоселективной циклизации амида терпенового ряда **16g** (строка 9). В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C нопинан-аннелированного производного **17g** 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). (*S*)-Конфигурация стереоцентра была подтверждена методом РСА (рис. 3).

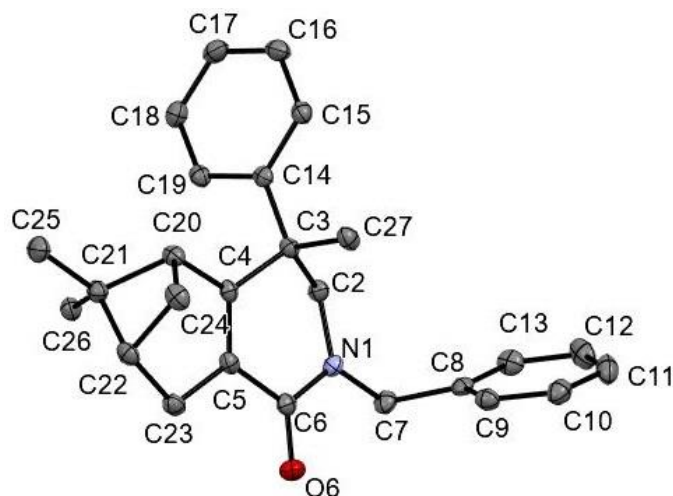


Рисунок 3. ORTEP-Диаграмма **17g**

Таблица 3.

**Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека амидов 16a-g
в присутствии различных каталитических систем**

№	Субстрат	Катализатор или предкат-р (мольн.%)	Лиганд (мольн.%)	Продукт	Конверсия ^a %	Выход ^b , %	ee ^c , %
<i>азотсодержащие лиганды</i>							
1	16a	[PdCl ₂ L7] (30)	-	17a	95	65	-
2	16b	[PdCl ₂ L7] (10)	-	17b	100	80	-
3	16c	[PdCl ₂ L7] (10)	-	17c	87	29	-
4	16d	[PdCl ₂ L7] (10)	-	17d	100	75	0
5	16d	[PdCl ₂ L3] (10)	L3 (10)	17d	100	75	3
6	16e	[PdCl ₂ L7] (10)	-	17e	100	48	0
7	16e	[PdCl ₂ L3] (10)	L3 (10)	17e	100	48	9
8	16f	[PdCl ₂ L7] (10)	-	17f	95	0	0
9	16g	[PdCl ₂ L3] (10)	L3 (10)	17g	100	28	dr 1/-
10	16g	[PdCl ₂ L6] (10)	L6 (10)	17g	100	30	dr 1/-
<i>фосфиновые лиганды</i>							
11	16d	Pd(OAc) ₂ (2)	(R)-BINAP (4)	17d	100	58	76
12	16d	Pd(OAc) ₂ (2)	(R)-SDP (4)	17d	100	68	21
13	16d	Pd(OAc) ₂ (2)	(S)-SegPhos (4)	17d	55	30	90
14	16e	Pd(OAc) ₂ (10)	(R)-BINAP (20)	17e+18a	72	15	77
15	16e	Pd(OAc) ₂ (10)	(S)-SegPhos (20)	17e+18a	22	18/4 ^c	-
16	16g	Pd(OAc) ₂ (10)	(R)-BINAP (20)	17g+18b	86	61/25 ^c	-

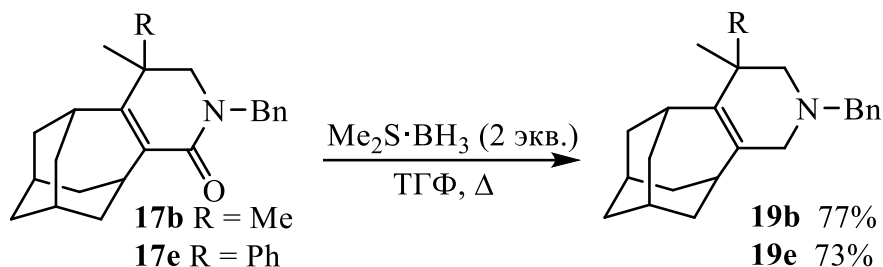
^a Определена методом ГХ-МС; ^b После колоночной хроматографии; ^c Определен методом ВЭЖХ с использованием колонки ChiralpakAD-3 с неподвижной хиральной стационарной фазой; ^c Определен методом ГХ-МС

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

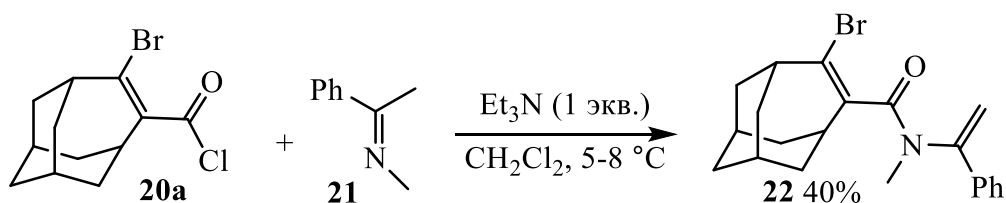
Реакция амидов **16b,e,f** в присутствии каталитических систем Pd(OAc)₂/Ph₃P (1:2) и Pd(OAc)₂/(R,R)-DIOP (1:2) привела к образованию сложной смеси продуктов. Асимметрическая индукция наблюдалась при использовании аксиально-хиральных (R)-BINAP, (S)-SegPhos и (R)-SDP. Хотя наиболее высокую энантиоселективность в циклизации **16d** обеспечивал (S)-SegPhos (90% ee, строка 13), выход продукта в этом случае оказался ниже, чем с (R)-BINAP (строка 11). Кроме того, при переходе к менее реакционноспособному гомоадамантовому субстрату скорость реакции оказалась неприемлемо низкой (строка 15). Поэтому в конечном счете предпочтительной оказалась каталитическая система на основе (R)-BINAP (до 77% ee).

Полициклическое соединение **17b** проявило высокую активность против вируса гриппа А (H1N1, CC₅₀ = 33.5 мкг/мл, SI = 209.4). С точки зрения

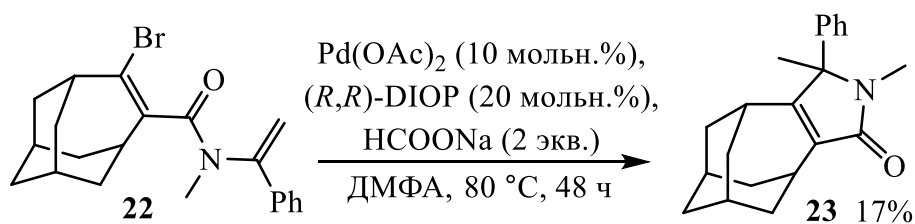
потенциальной биологической, прежде всего, антивирусной активности, интерес представляют также аннелированные производные гомоадамантана, включающие тетрагидропиридиновый цикл. Соединения **19b,e** были получены с хорошими выходами путем восстановления продуктов циклизации **17b,e** диметилсульфидным комплексом борана.



С целью построения 1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онового цикла, аннелированного с гомоадамантовым фрагментом, мы использовали енамид **22**. Само исходное соединение было получено из хлорангида 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты **20a** и кетимина **21**.

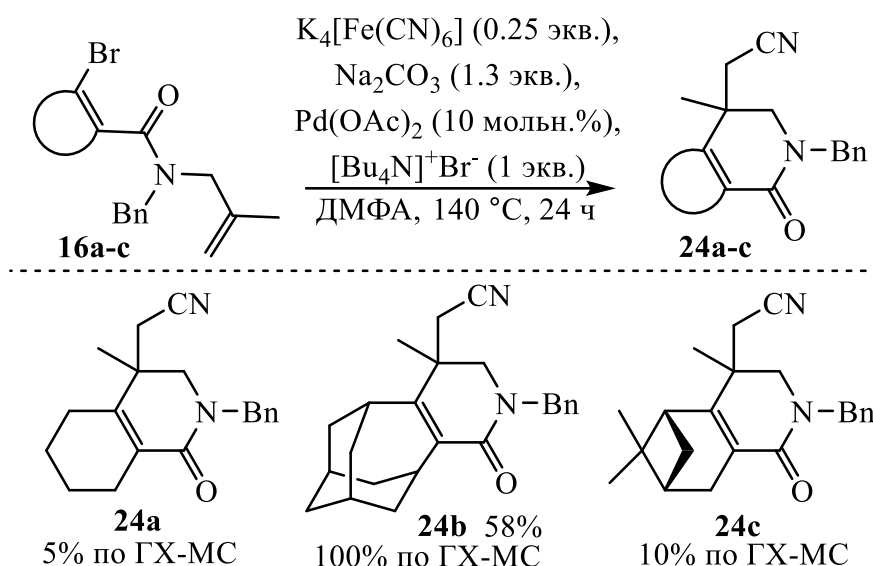


Комплекс палладия с вицинальным диамином $[\text{PdCl}_2\text{L3}]$ в восстановительной циклизации **22** не проявил активности. Напротив, проведение этой реакции при катализе $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{R,R})\text{-DIOP}$ дало целевой продукт **23**, хотя и с низким выходом в виде рацемата. Низкий выход продукта **23**, вероятно, обусловлен нестабильностью исходного енамида **22** даже при комнатной температуре.



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 **24** и сложных эфиров **25**.

Было найдено, что каскадная реакция Хека / цианирования может быть реализована только для гомоадамантенового производного **16b** в достаточно жестких условиях при использовании «безлигандного» палладиевого катализа.



В тех же условиях конверсия амидов **16a,c** составляла 5% и 10% соответственно. Увеличение времени реакции не приводило к получению приемлемых выходов, вероятно, из-за дезактивации катализатора. Повышение температуры до 150 °C или 160 °C вызывало накопление побочных продуктов в реакционной смеси (по данным ГЖХ). Столь кардинальное различие в реакционной способности субстратов **16a-c**, безусловно, является неожиданным, и требует дальнейшего изучения.

В отличие от N-металлильного производного **16b**, амиды **16d,e**, содержащие 2-фенилаллилную группу, в аналогичных условиях не реагируют.

Pd-Катализируемое карбонилирование амидов **16a,b** в исследованных условиях не сопровождается циклизацией, что указывает на отсутствие стадии внедрения непредельного фрагмента по связи Pd-C. В качестве источника оксида углерода в этих реакциях использовался $\text{Mo}(\text{CO})_6$.

Наблюдалось образование изомерных продуктов карбонилирования **26a,b** и **27a,b**, причем строение соединения **27b** было подтверждено данными РСА (рис. 4).

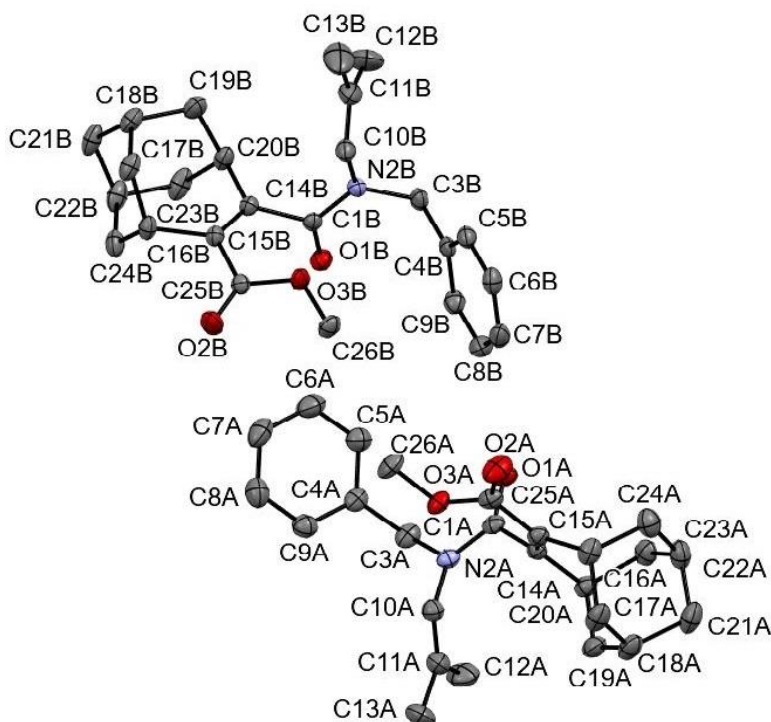
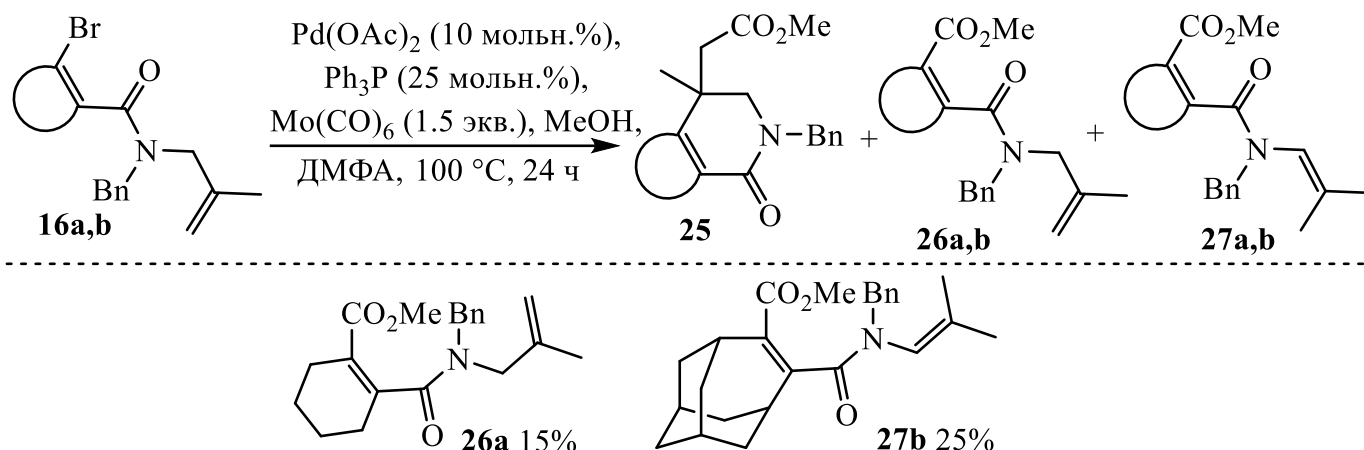


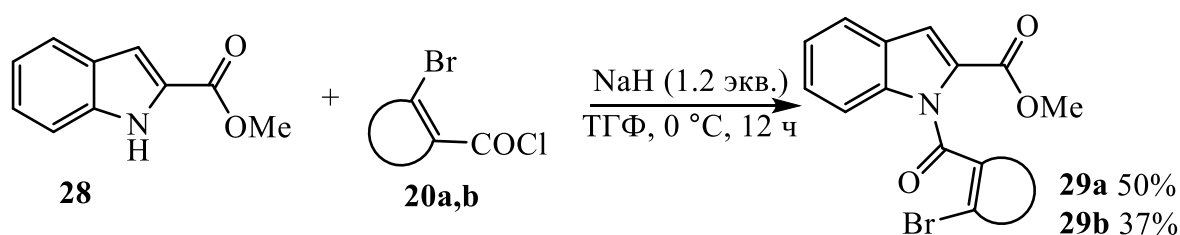
Рисунок 4. ORTEP-Диаграмма амида **27b** (CCDC 2393517)

В присутствии других источников оксида углерода ($\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$, *N*-формилсахарин, фенилформиат) карбонилирование не проходило.



4. 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. Исходные соединения **29a,b** были получены ацилированием метил-1*H*-индол-2-карбоксилата (**28**) хлорангидридами 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты (**20a**) и (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислот (**20b**).



Асимметрическую циклизацию / деароматизацию гомоадамантенового производного **29a** удалось осуществить в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / (*R*)-BINAP и восстановителя TMEDA / HCO_2H . Гомоадамантан-аннелированное производное **30a** было получено с 90% *ee*. Аналогичным образом с (*S*)-BINAP был получен оптический антипод **30a** для надежного отнесения времен выхода энантиомеров на хроматограммах ВЭЖХ. Циклизация терпенового производного **29b** 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 РСА была установлена (*R*)-конфигурация четвертичного атома углерода в продуктах циклизации (рис. 5, 6).

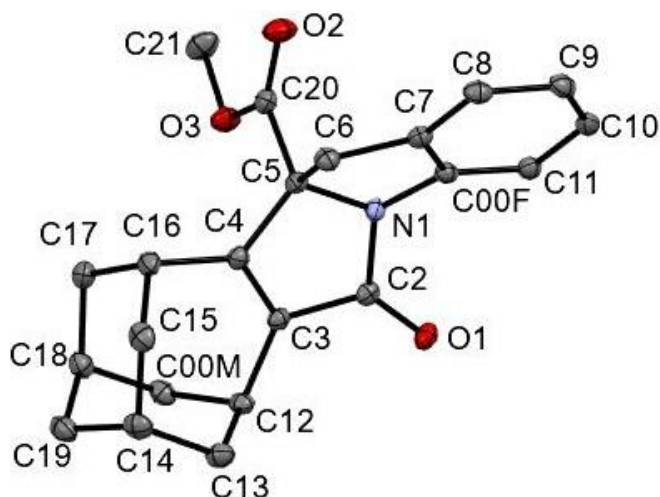
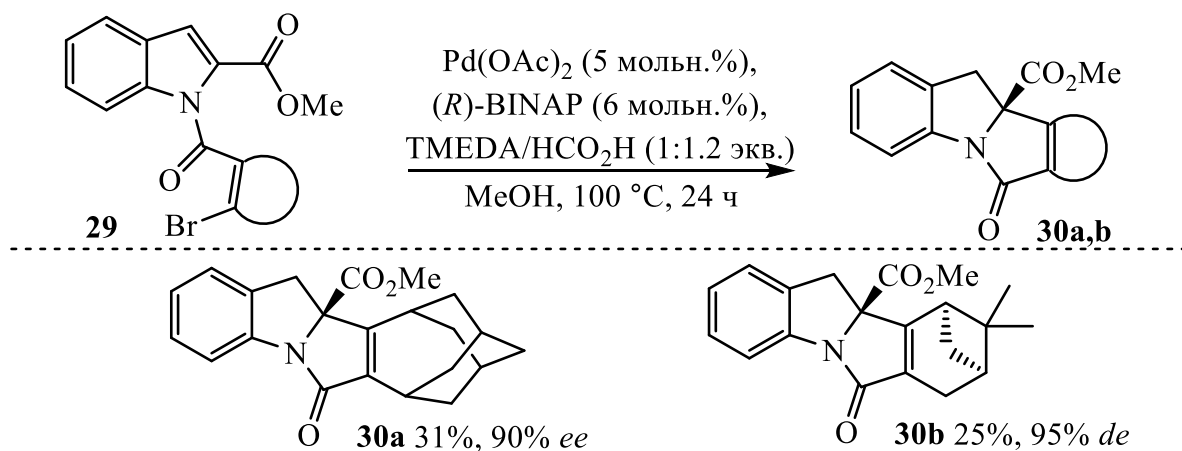


Рисунок 5. ORTEP-Диаграмма **30a**

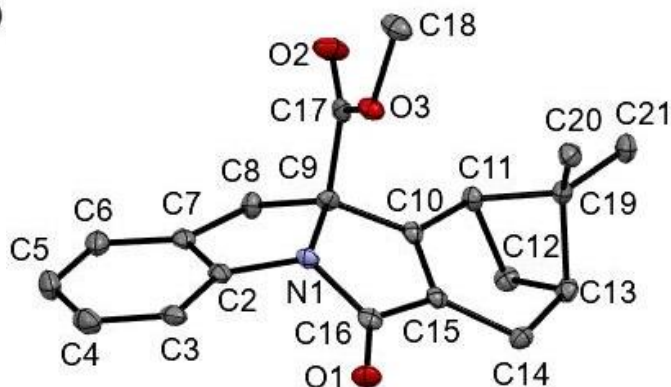


Рисунок 6. ORTEP-Диаграмма **30b**

5. Синтез нерацемических 3-адамантилиндан-1-онов

Хиральные индан-1-оны с липофильными каркасными заместителями могут быть полезными строительными блоками при 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-она¹. Известно, что введение различных заместителей в липофильный адамантановый фрагмент в некоторых случаях существенно изменяет фармакологический профиль соединений. С другой стороны, адамантильные производные, содержащие дополнительные заместители в каркасе, представляются

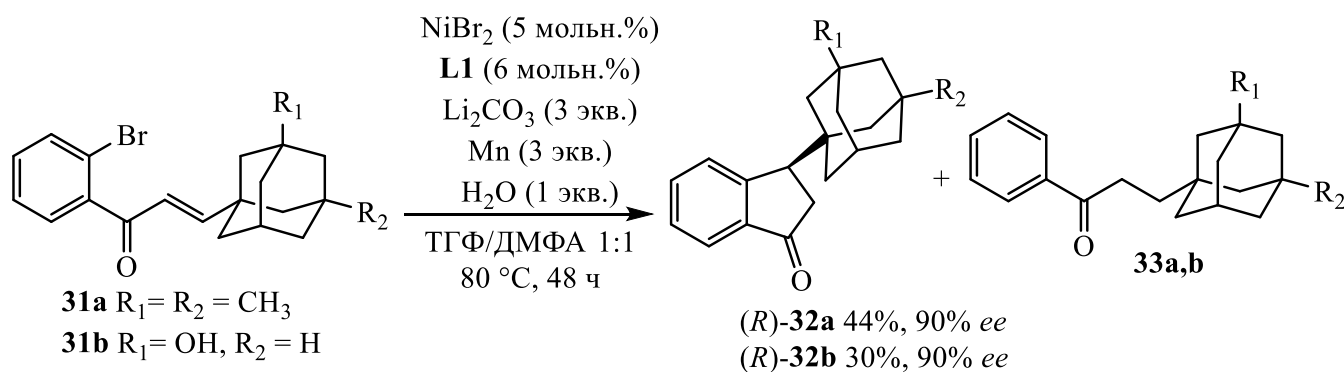
¹ A.N. Reznikov, S.Yu. Vostrukhina, M.A. Ashatkina, Yu.N. Klimochkin. *Russ. J. Org. Chem.* 2025, 61 (2), 361–365.

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 **31a,b**, содержащих 3,5-диметиладамантильный и 3-гидроксиadamантильный заместители.

Рацемические инданоны **32a,b** были получены при катализе $[\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2]$. В качестве восстановителя использовался $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$. Реакцию осуществляли в атмосфере аргона при 100 °C в течение 48 ч.

Восстановительная реакция Хека соединений **31a,b**, проведенная в условиях катализа комплексом Ni, полученным *in situ* из NiBr_2 и лиганда **L1** с использованием марганца в качестве восстановителя, приводит к инданонам (*R*)-**32a,b** с выходами 44% и 30% соответственно и 90% *ee*.

В обоих случаях наряду с целевыми продуктами наблюдалось образование кетонов **33a,b**, обусловленное стерическими препятствиями на стадии внедрения, а также восстановлением связи C=C. Соотношение **32/33** по ГХ-МС составляет 1.2:1.



Абсолютная (*R*)-конфигурация индан-1-онам **32a,b** приписана по аналогии с ранее описанным 3-(адамantan-1-ил)индан-1-оном¹.

6. Синтез оксиндолов путем циклизации *N*-(2-иодфенил)акриламидов и гидрофосфорильных соединений

Структурный фрагмент оксиндола присутствует в молекулах природных биоактивных соединений и фармацевтических препаратов. Некоторые гетероциклические соединения с фосфорсодержащими заместителями обладают антивирусной, противоопухолевой и противовоспалительной активностью. Каскадная реакция Хека / фосфорилирования предложена нами в качестве удобного синтетического подхода к 3-замещенным оксиндолам с фосфорсодержащими заместителями.

Реакцию циклизации *o*-иоданилидов α -фенилакриловой и метакриловой кислот **34a,b** проводили с участием гидрофосфорильных соединений: дифенилфосфиноксида (**35a**), диэтилфосфита (**35b**) и 10*H*-феноксафосфинин-10-оксида (**35c**). Поскольку комплекс палладия с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диаминам $[\text{PdCl}_2\text{L3}]$ не проявил каталитической активности в превращении *o*-иоданилида **34a** и дифенилфосфиноксида (**35a**), основной акцент был сделан на

катализ комплексами палладия с фосфорсодержащими лигандами (таблица 3). Направление реакции и выход продуктов существенно зависят от используемых лигандов. Конкурирующей реакцией является нуклеофильное присоединение дифенилфосфиноксида по кратной связи амида **34**, что давало аддукт **37**. Такое направление оказывается основным при использовании каталитических систем $\text{PdCl}_2/(\text{S})\text{-BINAP}$ и $\text{PdCl}_2/(\text{S}_\text{P})\text{-(R)-Josiphos}$ (таблица 3, строки 1 и 2).

Катализ системами $\text{PdCl}_2/(\text{S})\text{-Monophos}$ и $\text{PdCl}_2/(\text{R,R})\text{-DIOP}$ приводит к образованию целевого оксиндола **36a**. Следует отметить, что при использовании в качестве лиганда $(\text{R,R})\text{-DIOP}$ был получен скалемический продукт с 13% *ee* (строка 3), в то время как катализ системой $\text{PdCl}_2/(\text{S})\text{-Monophos}$ приводит к рацемату (строка 4). Использование в качестве предкатализатора $\text{Pd}(\text{dba})_2$ приводит к существенному снижению выхода оксиндола **36a** (строка 5).

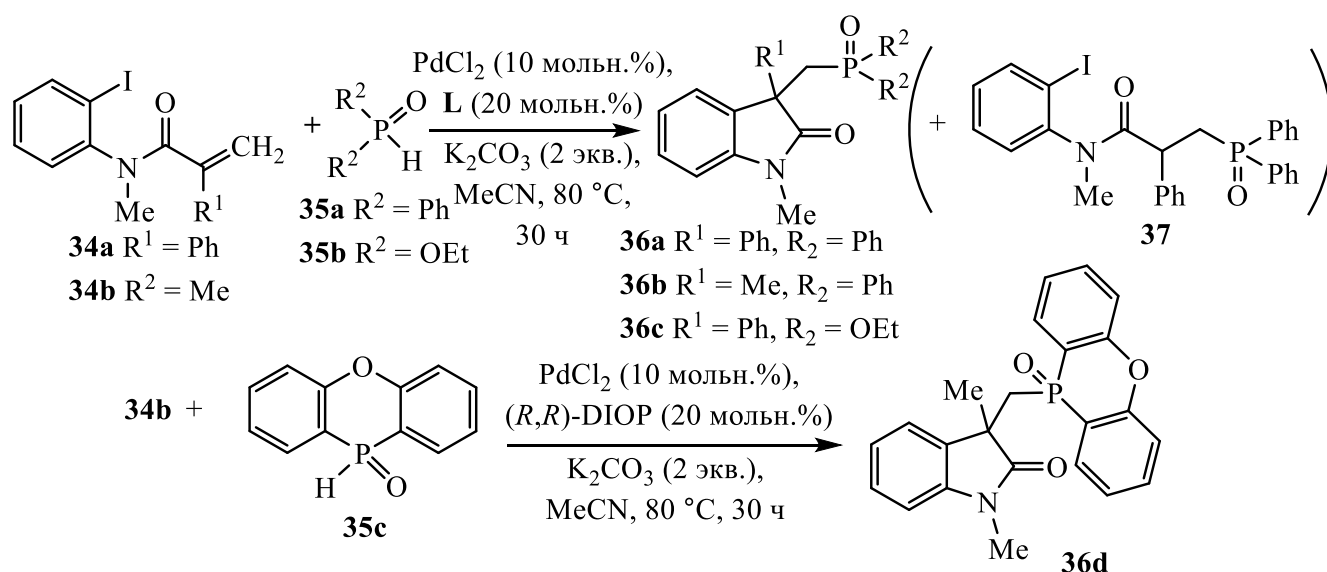


Таблица 4.

Реакция гидрофосфорильных соединений 35a-с с акриламидами 34a,b в присутствии различных каталитических систем

№	Реактанты	Предкат-р	Лиганд	Продукт	Выход ^a , %	<i>ee</i> ^b , %
1	34a + 35a	PdCl_2	(S)-BINAP	37	62	-
2	34a + 35a	PdCl_2	(S _P)-(R)-Josiphos	37	28	-
3	34a + 35a	PdCl_2	(R,R)-DIOP	36a	58	13
4	34a + 35a	PdCl_2	(S)-Monophos	36a	58	0
5	34a + 35a	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	(R,R)-DIOP	36b	13	15
6	34b + 35a	PdCl_2	(R,R)-DIOP	36b	36	15
7	34a + 35b	PdCl_2	(R,R)-DIOP	36c	15	5
8	34b + 35c	PdCl_2	(R,R)-DIOP	36d	36	- ^c

^a Указан выход соединений **36** и **37** после колоночной хроматографии; ^b Определен методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой; ^c Не определен.

Каталитическая система $\text{PdCl}_2/(\text{R,R})\text{-DIOP}$ была использована для синтеза других оксиндолов с фосфорсодержащими заместителями. Реакция дифенилфосфиноксида **35a** с метакриламидом **34b** в аналогичных условиях приводит к соответствующему оксиндолу **36b** с небольшим энантиомерным избытком (15%; строка 6). Реакция диэтилфосфита (**35b**) с акриламидом **34a** дает

соответствующий фосфонат **36c** с низким выходом и 5% *ee* (строка 7). Аналогично метакриламид **34b** реагирует с 10*H*-феноксафосфинин-10-оксидом (**35c**) с образованием оксиндола **36d** (строка 8).

Некоторые из синтезированных соединений протестированы на биологическую активность: соединение **17b** проявило высокую противовирусную активность в культуре клеток MDCK в отношении штамма вируса гриппа А (H1N1) ($CC_{50} = 33.5$ мкг/мл, SI = 209.4). Кроме того, выявлена пролиферативная активность соединения **17e** на клеточной линии HepG2. При концентрации 2.5 мкМ жизнеспособность клеток достигала 161.7% от контроля ($p < 0.01$). Потребление глюкозы (1.36 ± 0.16 mM) и выделение лактата (2.43 ± 0.49 mM) при этом достоверно не отличались от контрольных значений.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

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 гомоадамантиана 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 PdCl₂/(*R,R*)-DIOP. Впервые показана возможность асимметрической индукции в данной реакции.
7. Установлена высокая антивирусная активность одного из аннелированных производных гомоадамантиана в отношении H1N1, а также способность некоторых из синтезированных производных гомоадамантиана стимулировать потребление глюкозы и выработку лактата клетками линии HepG2.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **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.
2. 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.
3. **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)

Тезисы докладов и материалы конференций

4. **Вострухина С.Ю.** Палладий-катализируемая циклизация анилида фенилакриловой кислоты в синтезе оксиндолов с фосфорсодержащими заместителями / С.Ю. Вострухина, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Пермь. – 2023. – С. 245.
5. **Вострухина С.Ю.** Циклизация анилидов акриловых кислот в синтезе фосфорсодержащих индолинонов / С.Ю. Вострухина, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Материалы и технологии XXI века». Казань. – 2023. – С. 194.
6. Резников А.Н. Синтез нерацемических фосфонатов и сульфонов на основе асимметрических реакций образования связей С-С, катализируемых комплексами металлов / А.Н. Резников, Д.С. Никеров, **С.Ю. Вострухина**, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Химия нитросоединений и аминокислот». Санкт-Петербург. – 2024. – С. 53.
7. **Вострухина С.Ю.** Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека и функционализация производных 5-бромгомоадамант-4-енкарбоксамида / С.Ю. Вострухина, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков». Нижний Новгород. – 2025. – С. 45.
8. Попова А.В. Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека непредельных амидов алициклических карбоновых кислот / А.В. Попова, **С.Ю. Вострухина**, А.Н. Резников, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «XXIX Всероссийская конференция молодых учёных-химиков». Нижний Новгород. – 2026. – С. 111.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета
24.2.377.03 при ФГБОУ ВО
«Самарский государственный технический университет»
(протокол № 7 от «30» июня 2026 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