

На правах рукописи

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

Ашаткина Мария Александровна

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

1.4.3. Органическая химия

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

Научный руководитель
доктор химических наук, доцент
Резников Александр Николаевич

Самара 2024

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Механистические аспекты реакции Хека.....	10
1.2 Внутримолекулярная реакция Хека.....	18
1.3 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека.....	35
1.4 Каскадные превращения.....	49
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	59
2.1 Синтез непредельных субстратов.....	59
2.2 Катализаторы внутримолекулярной восстановительной реакции Хека.....	64
2.3 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием <i>орто</i> -галогенарилзамещенных амидов и простых эфиров.....	68
2.4 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием енамидов.....	78
2.5 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием α,β -непредельных кетонов.....	89
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	100
3.1 Общие сведения.....	100
3.2 Синтез непредельных субстратов.....	101
3.2.1 Синтез <i>орто</i> -галогенарилзамещенных амидов и простых эфиров	101
3.2.2 Синтез енамидов	109
3.2.3 Синтез α,β -непредельных кетонов.....	115
3.3 Синтез комплексов палладия с вицинальными диаминами	118
3.4 Синтез рацемических и энантиомерно обогащенных карбо- и гетероциклических соединений в условиях восстановительной реакции Хека.....	121
3.4.1 Синтез индолинов 28a-e , дигидробензофуранов 28f-g и оксиндолов 29, 31a,b	121
3.4.2 Синтез изоиндолин-1-онов 32a-k	127
3.4.3 Синтез индан-1-онов.....	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	140

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ad адамантан-1-ил

Cu циклогексил

COD 1,5-циклооктадиен

dba дибензилиденацетон

NMP *N*-метил-2-пирролидон

MW микроволновое облучение

DIPEA диизопропилэтиламин

DABCO 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан

TMEDA тетраметилэтилендиамин

TBS *трет*-бутилдиметилсилил

B₂Pin₂ бис(пинаколато)дифторбор

PivOH пивалевая кислота

Nf C₄F₉SO₂

PMP 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин

HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения

MALDI матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

ВВЕДЕНИЕ

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 (адамантан, гомоадамантан 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 винциальными 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-адамантан-1-илзамещенные индолины, 2,3-дигидробензофураны и спиро-гомоадамантан/оксиндол. Предложен удобный подход к получению 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов восстановительной реакцией Хека синтетически доступных енамидов. Использование каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*R*)-C₃-Tunephos позволило получить энантиомерно обогащенные изоиндолин-1-оны: до 90% *ee*.

Показано преимущество никель-содержащей каталитической системы в случае стерически затрудненного 1-(адамантан-1-ил)-3-(2-бромфенил)проп-2-ен-1-она, обеспечивающей энантиоселективность 97%, в сравнении с каталитической системой Pd(OAc)₂/(R)-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 адамантана и гомоадамантана, могут быть использованы в синтезе соединений с потенциальной противовирусной 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.

Достоверность полученных данных обеспечена использованием совокупности современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, ИК спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Энантиомерный состав полученных соединений установлен высокоэффективной жидкостной хроматографией с хиральной стационарной фазой.

Методология и методы диссертационного исследования. В данной работе применялись общепринятые методы органического синтеза, а также современные инструментальные методы установления строения синтезированных соединений.

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» (Левинтерские чтения) (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 163 страницах, содержит 7 таблиц, 7 рисунков. Список цитируемой литературы включает 238 источников.

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

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Реакция кросс-сочетания арил- и алкенилбромидов, йодидов или трифлатов с алкенами (реакция Хека), катализируемая комплексами палладия, является удобным методом создания новых С-С связей в синтетической органической химии. Данная реакция была открыта независимо в 1970-х годах Мизороки [1] и Хеком [2]. Одним из преимуществ реакции Хека является то, что в качестве субстрата может быть использован широкий спектр олефинов, включая как алкены с электроноакцепторными заместителями, так и неактивированные. Реакция Хека в отличие от других реакций кросс-сочетания, к примеру, таких как реакции Сузуки, Стилле, Негиши, не требует предварительного получения элементоорганических реагентов. Поэтому данная реакция является удобным методом для синтеза биологически активных и природных соединений.

В 1977 году Mori и соавторы [3] сообщили о первом примере внутримолекулярной реакции Хека. Авторам удалось получить производные индола и изохинолина в условиях катализа комплексами палладия. К середине 80-х годов активно стал изучаться синтез гетероциклических соединений данным методом [4-6].

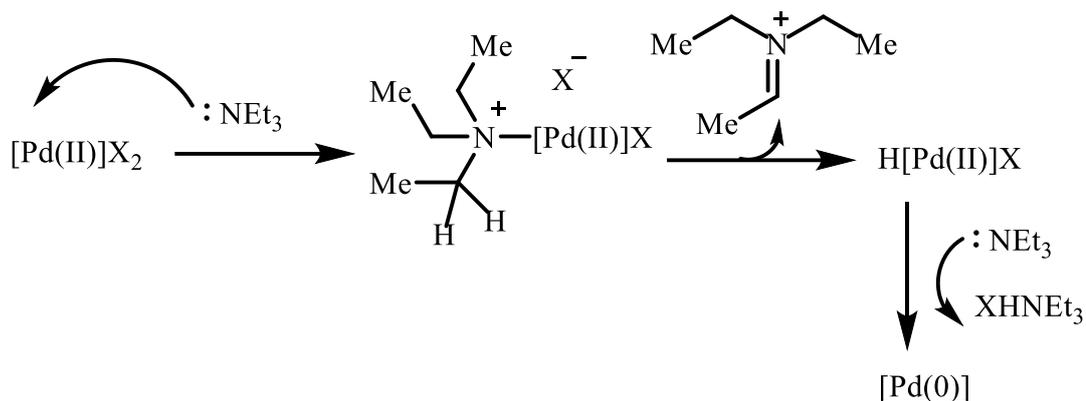
В настоящее время внутримолекулярная циклизация Хека является универсальным инструментом и позволяет получить широкий спектр карбо- и гетероциклических соединений.

1.1 Механистические аспекты реакции Хека

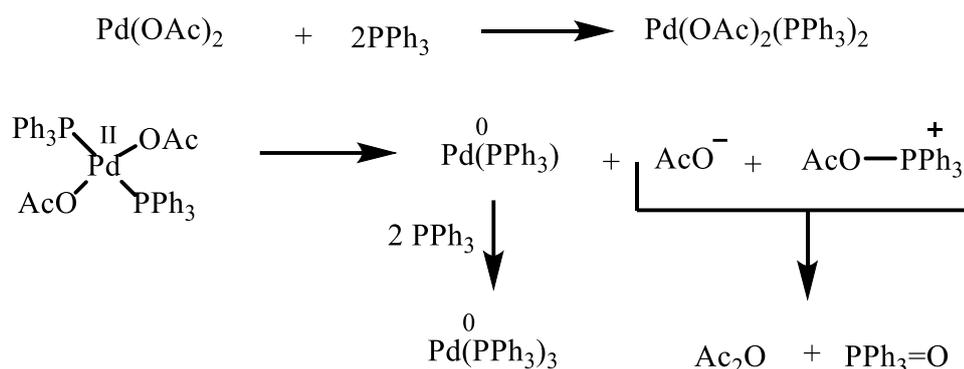
Классическая реакция Хека приводит к образованию замещенных олефинов. Эффективными катализаторами для реакции Хека являются комплексы Pd(0). Также в качестве предкатализаторов можно использовать комплексы Pd(II), которые восстанавливаются до комплексов Pd(0) *in situ* в присутствии третичных аминов, фосфинов и алкоколятов щелочных металлов.

Амины, участвующие в реакции в качестве оснований, могут одновременно выполнять роль восстановителей. Отщепление β-водорода может происходить в амине,

координированном с центром Pd(II), что приводит к образованию HPd(II)X, а затем, в результате восстановительного элиминирования HX, к Pd(0) [7].



В 1991 году Jutand и его коллеги сообщили, что комплекс Pd(0) образуется *in situ* в среде ТГФ или ДМФА при смешении Pd(OAc)₂ и n эквивалентов PPh₃ (n ≥ 2). В данном процессе PPh₃ окисляется до трифенилфосфиноксида, а Pd(II) до Pd(0) [8]. Было установлено, что третичные ароматические фосфины с электроноакцепторными заместителями окисляются быстрее [9].



Кроме того, существуют методы проведения реакции Хека в присутствии четвертичных солей аммония и в отсутствие фосфиновых лигандов. Термическое разложение Pd(OAc)₂ в присутствии солей аммония происходит при 100-130°C. В результате восстановления Pd(OAc)₂ образуются наночастицы Pd(0) стабилизированные R₄N⁺X⁻ [10]. В ряде работ отмечается возможность реализации катализа реакции Хека кластерами и наночастицами палладия, находящимися в равновесии с молекулярными формами катализатора [11, 12]. Возможность реализации такого пути убедительно показана на примере комплексов палладия с NHC лигандами, где образование «свободных от лигандов» форм катализатора происходит путем восстановительного элиминирования катиона имидазолия из продукта окислительного присоединения галогенпроизводного к комплексу с NHC [13, 14].

Механизм реакции Хека можно описать пятистадийным каталитическим циклом, включающим следующие этапы: окислительное присоединение арил(винил)галогенида или трифлата к комплексу Pd(0) с образованием комплекса Pd(II); координация олефина к Pd с последующим его *син*-внедрением по связи Pd-C с образованием интермедиата **D**; миграция β - или β' -водорода, приводящая к получению продуктов **G** или **F** и регенерация комплекса Pd(0).

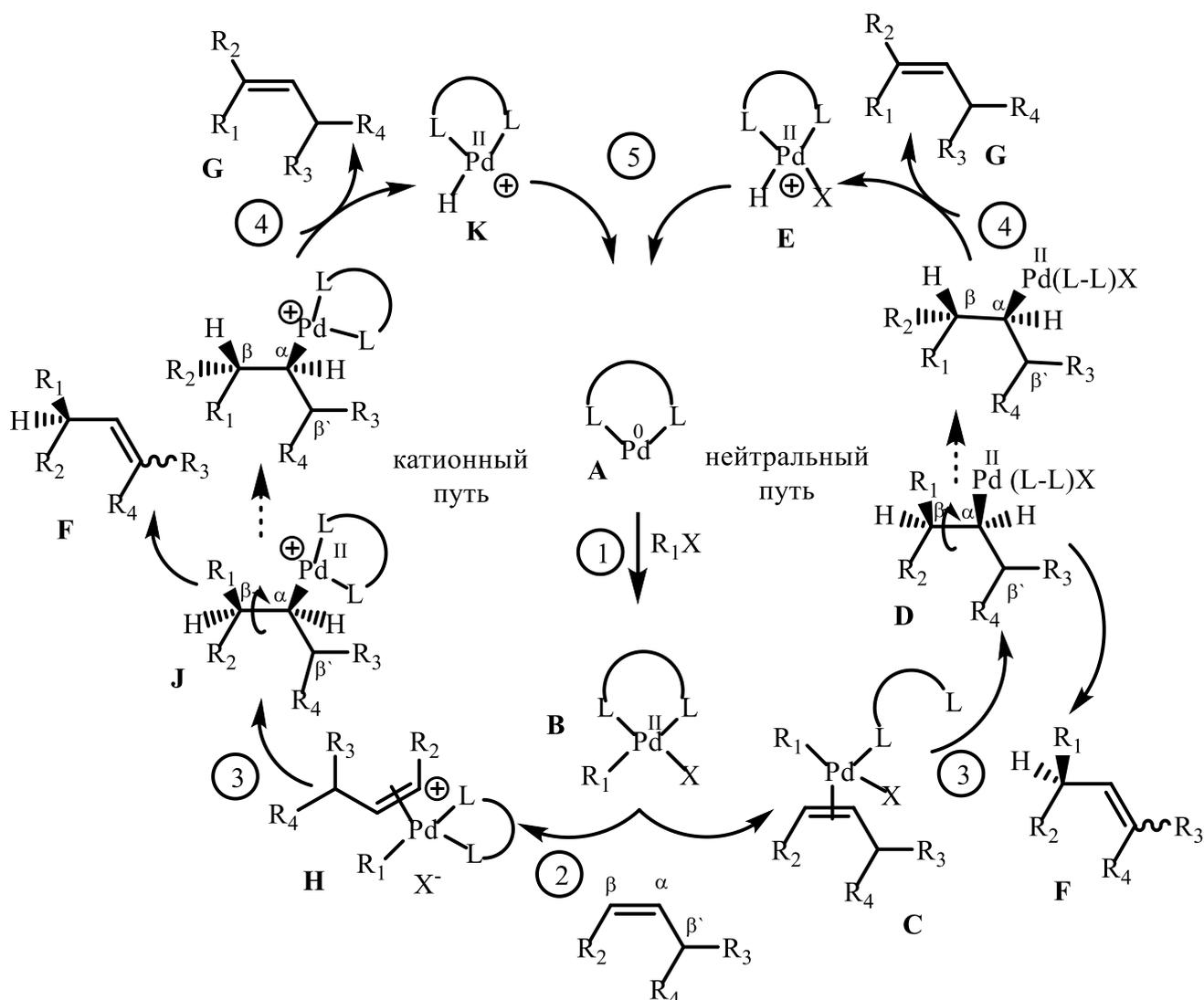
Окислительное присоединение галогенпроизводных к комплексам низковалентных переходных металлов протекает как согласованный процесс, в котором разрыв связи C-X синхронизирован с образованием связей M-C и M-X. Скорость данной стадии зависит от уходящей группы и уменьшается в ряду $I > OTf > Br > Cl$. Также скорость окислительного присоединения зависит от наличия заместителей в арилгалогениде. Электроноакцепторные заместители способствуют увеличению скорости окислительного присоединения комплекса переходного металла к арилгалогениду

Координация алкена к комплексу Pd(II) приводит к образованию π -комплекса. В случае бидентатного лиганда образование нейтрального π -комплекса **C** сопровождается диссоциацией одного из донорных атомов этого лиганда. Если в качестве субстрата использовать трифлат, а также галогенид в присутствии Ag(I) или Tl(I), то образуется катионный π -комплекс [15]. Катионный путь реакции обычно более предпочтителен с точки зрения энантиоселективности, поскольку конформационная жесткость хелатного цикла в большей степени способствует асимметрической индукции.

Затем происходит *син*-внедрение алкена. В результате образуется σ -комплекс **D** (**J** в случае катионного пути). Региоселективность внедрения по связи Pd-C существенно зависит от электронного и стерического эффектов заместителей R₂, R₃, R₄. Заместитель R₁ присоединяется к атому углерода двойной связи с меньшей электронной плотностью. С другой стороны, стерические факторы могут быть более важными с точки зрения региоселективности. Во внутримолекулярных реакциях Мизороки-Хека энтропийные факторы становятся доминирующими и, как правило, эти реакции протекают по типу экзо-триг-циклизации [16, 17].

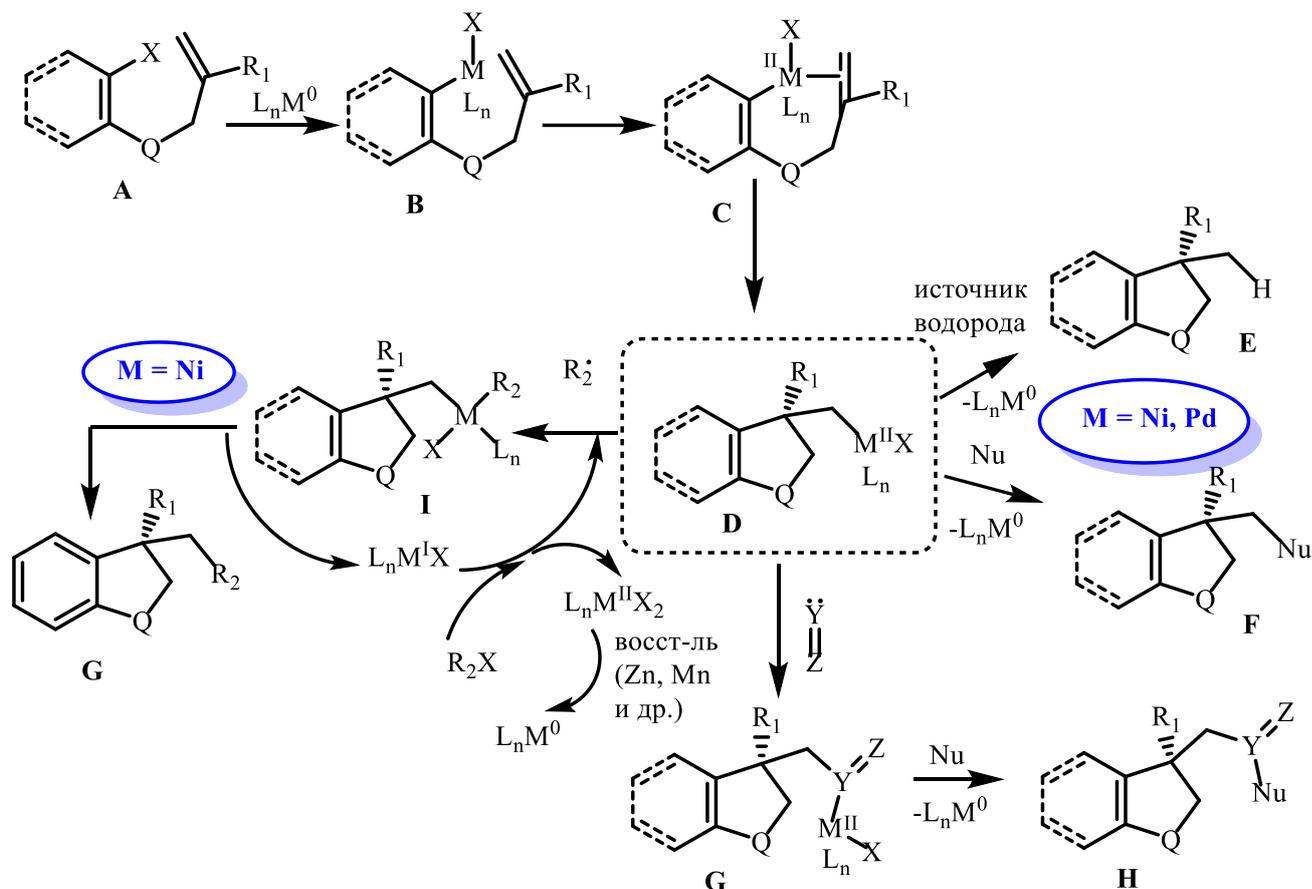
На следующем этапе в классической реакции Хека происходит отщепление водорода из β положения атома углерода, связанного с Pd(II). Процесс протекает как *син*-элиминирование. Региоселективность реакции определяется возможной

конкуренцией между миграцией β - и β' -водорода, приводящей к изомерным продуктам реакции с различным положением двойной связи.



В тех случаях, когда миграция из β положения невозможна, и она происходит только из β' , становится возможным асимметрический вариант реакции Хека. Кроме того, высокая реакционная способность σ -комплекса **D** открывает возможности для широкого спектра каскадных превращений. Помимо классической реакции Хека, заканчивающейся отщеплением β -водорода, существуют подходы к получению предельных соединений в результате подобных превращений. Например, образование $C(sp^3)$ -металлированного интермедиата **D** с четвертичным углеродом в β -положении исключает элиминирование β -водорода. Также этот процесс можно исключить в результате образования конформационно-жестких циклических систем, в которых отсутствует син-перипланарный по отношению к $C(sp^3)$ -M(II) β -водород. Вовлечение продукта карбометаллирования **D** в дальнейшие превращения с донорами водорода

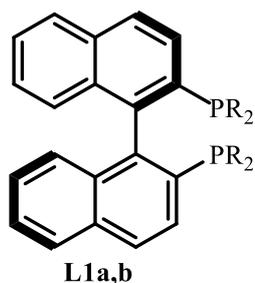
(восстановительная реакция Хека), лигандный обмен с различными нуклеофилами существенно расширяют синтетический потенциал реакции Хека.



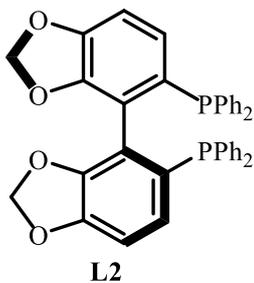
Никель часто рассматривается как альтернатива палладию в реакции Хека и родственных процессах. Многие каталитические процессы с участием комплексов никеля осуществляются по традиционному пути, включающему окислительное присоединение, миграционное внедрение и последующие превращения продукта асимметрического карбометаллирования. В то же время, более низкие окислительно-восстановительные потенциалы комплексов никеля по сравнению с палладием, склонность к одноэлектронным окислительно-восстановительным процессам и возможность участия Ni(I) и Ni(III) наряду с Ni(0) и Ni(II) в ряде каталитических процессов определяют некоторые различия в каталитических свойствах комплексов палладия и никеля [18-20]. Во-первых, окислительное присоединение арил(винил)хлоридов к комплексам Ni(0) протекает значительно легче, чем к комплексам Pd(0) [21, 22]. Даже сложноэфирные фрагменты, малореакционноспособные по отношению к Pd(0), активируются комплексами Ni(0). Расщеплению могут подвергаться как связи C(арил)-C, так и связи C(ацил)-O в зависимости от природы

катализатора и, в частности, лигандного окружения никелевого катализатора [23]. Это создает перспективы для привлечения малореакционноспособных соединений в качестве субстратов внутримолекулярной асимметрической реакции Хека. В то же время, в процессах, катализируемых Ni, толерантность к функциональным группам может быть ниже. Реакция внедрения по связи C=C также характеризуется более низкими энергетическими барьерами для никеля по сравнению с палладием. Кроме того, миграция β -водорода при регенерации Ni(0) путем отщепления HX (X — галоген, трифлат) значительно сложнее по сравнению с аналогичными процессами с палладием [21]. Это относится как к нейтральному, так и к катионному пути реакции Хека. Таким образом, реализация «классической» реакции Хека в условиях никелевого катализа может быть затруднена. Напротив, комплексы никеля являются весьма перспективными катализаторами восстановительной реакции Хека и каскадных превращений, при которых отщепление β -водорода нежелательно.

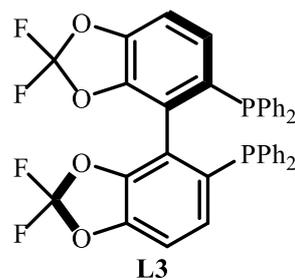
В настоящее время исследован широкий ряд лигандов в реакциях кросс-сочетания. Традиционно в каталитических системах для внутримолекулярной реакции Хека используются хиральные дифосфины **L1–L6** с аксиальной или центральной хиральностью. Использование простейшего и одного из самых доступных из них BINAP **L1** в ряде случаев позволяет получить продукты с высокими энантиомерными избытками. Замена арильных заместителей на алкильные в фосфиновых лигандах (QuinoxP **L4** [24], DUANPHOS **L5** [25]) приводит к усилению σ -донорных свойств соответствующих лигандов, что облегчает окислительное присоединение реагента к низковалентному металлокомплексу. С другой стороны, сильные σ -донорные лиганды дестабилизируют сами низковалентные комплексы и могут снижать скорость дальнейших стадий каталитического цикла Хека. Зачастую используются лиганды, содержащие атомы с разными координационными свойствами. К ним относятся фосфин-оксазолиновые лиганды **L7a–e** только с центральной хиральностью [26] и лиганды с центральной и планарной хиральностью (Phosferrox **L8**) [27]. Атомы фосфора и азота в этих лигандах обладают разной координационной способностью: P — «мягкий» лиганд, обладающий π -акцепторными свойствами, а N — сильный σ -донор и поэтому является «жестким» лигандом. Гемилабильность хиральных фосфин-оксазолинов **L7** и **L8** зачастую позволяет осуществлять более эффективный энантиоконтроль.



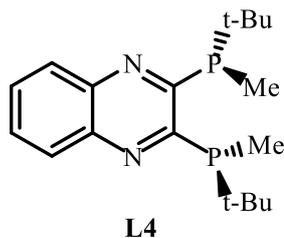
L1a: R = Ph; (*R*)-BINAP
L1b: R = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃;
 (*R*)-DM-BINAP



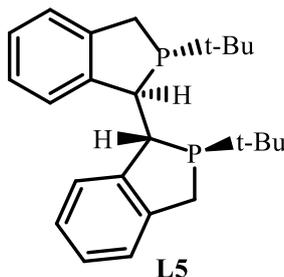
(*S*)-SEGPHOS



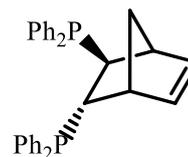
(*R*)-DIFLUORPHOS



(*R,R*)-QuinoxP

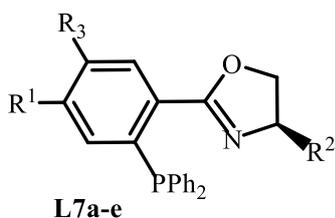


L5



L6

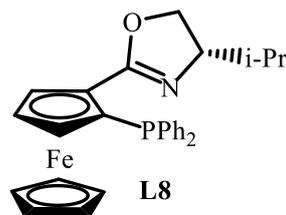
(*S,S*)-NORPHOS



L7a-e

PHOX :

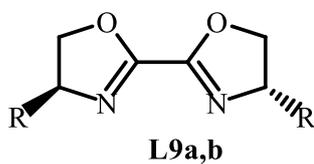
- a:** (*R*) R₁ = H; R₂ = *t*-Bu; **b:** R₁ = MeO; R₂ = Bn;
c: R₁ = CF₃; R₂ = Bn; **d:** R₁ = H; R₂ = Bn; R₃ = CF₃;
e: (*S*)- R₁ = H; R₂ = *t*-Bu;



L8

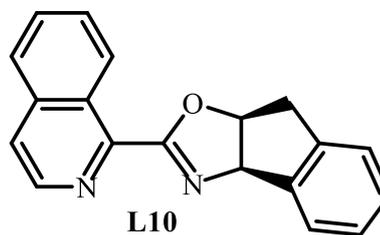
(*S,S*)-*i*-Pr-Phosferrox

Лиганды типа BOX **L9** [28-30] и IsoQuinox **L10** [31], благодаря простоте получения, также нашли применение в качестве лигандов для палладий и никель-содержащих металлокомплексных катализаторов внутримолекулярной реакции Хека.



L9a,b

- a:** R = *cyclo*-C₆H₁₁
b: R = Bn

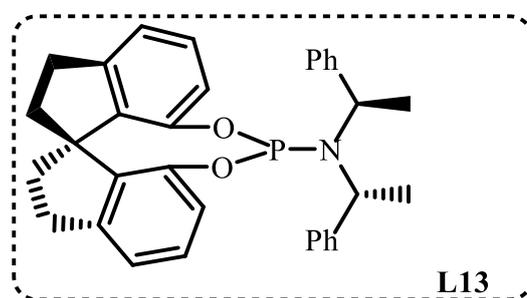
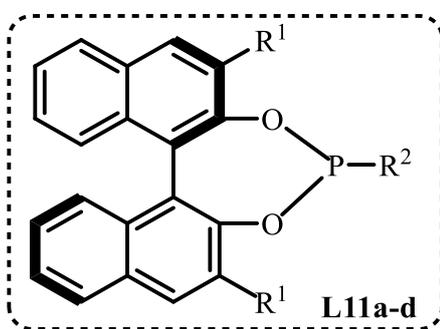


L10

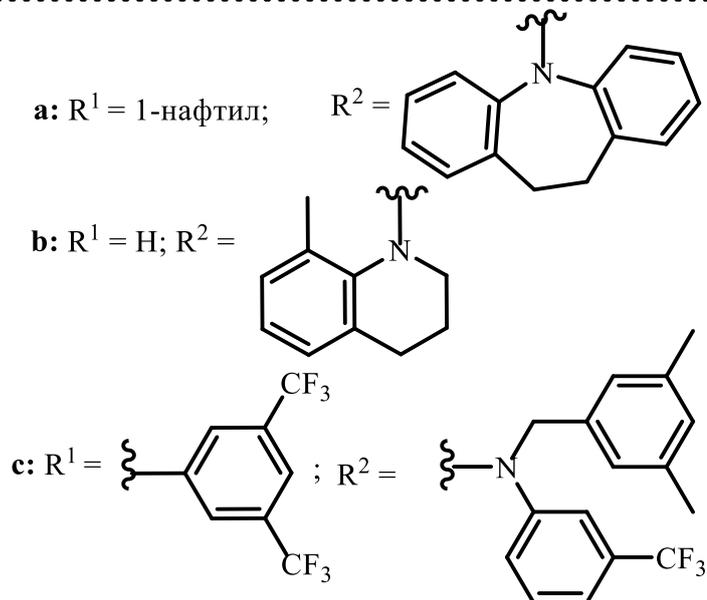
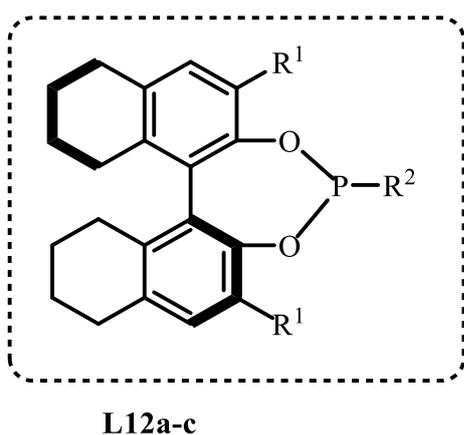
IsoQuinox

Кроме того, объемистые монодентатные лиганды имеют некоторые преимущества при реализации нейтрального пути реакции Хека. Многочисленные исследования показали, что окислительное присоединение арилгалогенидов происходит легче с частицами L₁Pd⁰, чем с более высококоординированными комплексами L_nPd⁰ [32]. Диссоциация объемистых лигандов характеризуется более низким энергетическим

барьером. С этой точки зрения фосфорамидиты **L11–L13** представляют собой «привилегированный» класс хиральных лигандов, отличающийся универсальностью, доступностью и высокой эффективностью в широком спектре превращений [33]. Выраженная π -акцепторная способность позволяет координированным фосфорамидитам **L11–L13** стабилизировать низкие степени окисления комплексообразующих металлов и повышать их электрофильность. В целом замена атомов углерода на N и O в первой координационной сфере фосфора во многих случаях является более эффективным методом управления σ -донорными и π -акцепторными свойствами лигандов и их стерическими факторами, чем традиционный метод введения различных заместителей в фенильные ядра фрагмента PAr_2 , свойственного большинству фосфиновых лигандов.

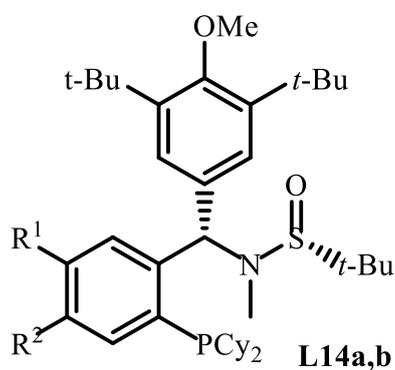


a: $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = i\text{-Pr}_2\text{N}$; **b:** $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = i\text{-Pr}_2\text{N}$;
c: $\text{R}^1 = \text{нафтен-1-ил}$; $\text{R}^2 = \text{Me}_2\text{N}$; **d:** $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = i\text{-Cy}_2\text{N}$;

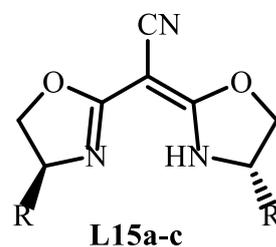


Объемистый бидентатный фосфинсульфинамидный лиганд **L14a,b** обеспечивает высокую хемо- и энантиоселективность в реакциях [34]. Использование этого лиганда позволило реализовать процессы внутримолекулярного карбоиодирования, которые обычно трудно осуществить из-за сопутствующей восстановительной реакции Хека.

До недавнего времени фосфин-палладиевые комплексы оставались незаменимыми катализаторами асимметрических реакций Хека и родственных превращений, а комплексы Ni не применяли в качестве катализаторов. Первые успешные примеры реакций Хека, катализируемых никелем [35-41], способствовали поиску эффективных никелевых катализаторов для внутримолекулярных асимметрических реакций Хека. Наиболее продуктивным является получение *in situ* каталитически активных комплексов Ni(0) из Ni(II) в присутствии порошка марганца в качестве восстановителя. Лиганды семикорринового типа **L15a-c** хорошо зарекомендовали себя в катализируемых Ni восстановительных реакциях Хека и связанных с ними превращениях [42, 43]. Плоская π -система и два пятичленных кольца определяют конформационную жесткость образующихся хелатов. В (семикорристано)металлокомплексах два заместителя в стереогенных центрах лиганда находятся вблизи координационного центра. Они экранируют атом металла с двух противоположных направлений и, тем самым, ограничивают количество возможных диастереомерных переходных состояний.



a: $R^1, R^2 = H$;
b: $R^1, R^2 = -O(CH_2)_2O-$;

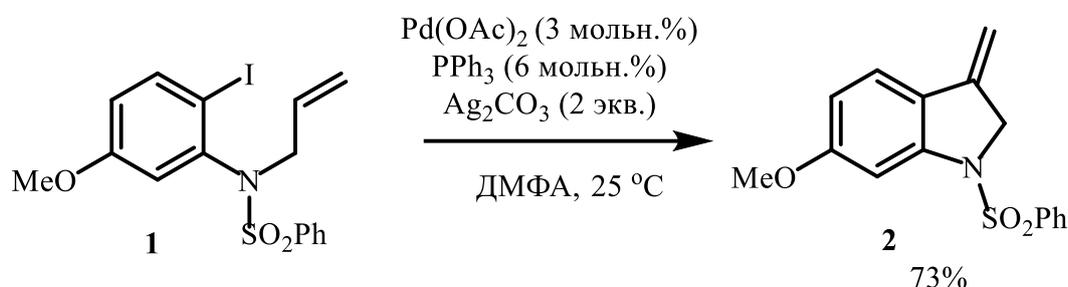


a: $R = 4-t-BuC_6H_4$
b: $R = 3,5-t-Bu_2C_6H_3$
c: $R = Ph$

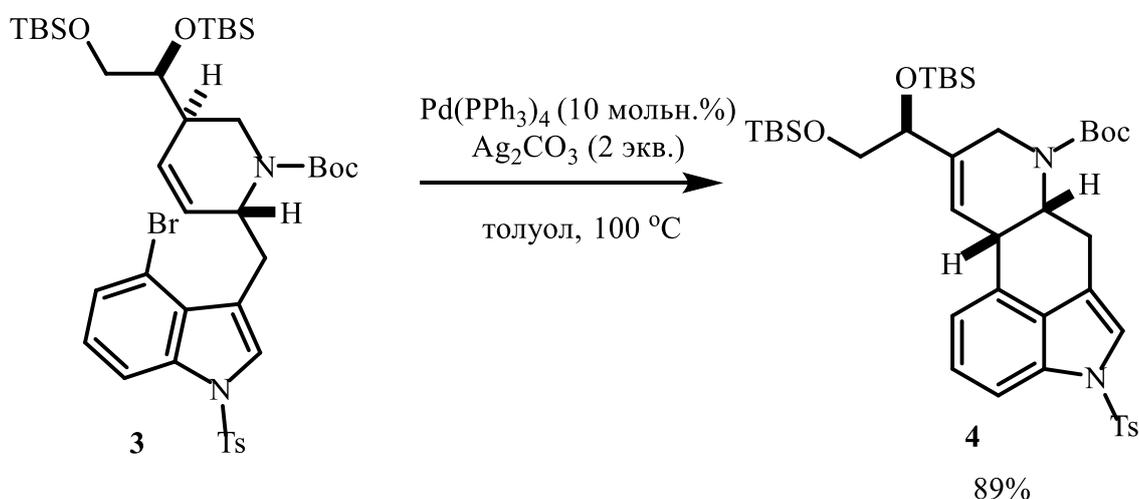
1.2 Внутримолекулярная реакция Хека

Реакция Хека получила широкое признание в научном сообществе в качестве универсального инструмента для синтеза карбо- и гетероциклических соединений. Реакция зарекомендовала себя как надежный метод для построения малых, средних и больших циклов. Одним из основных преимуществ является высокая толерантность к функциональным группам.

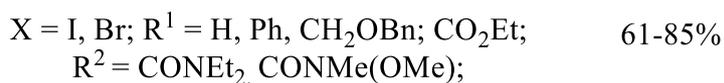
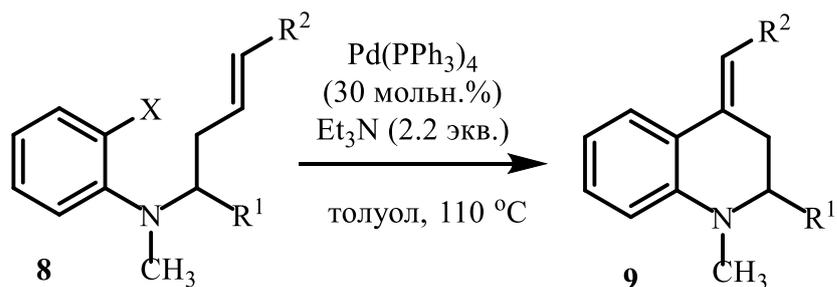
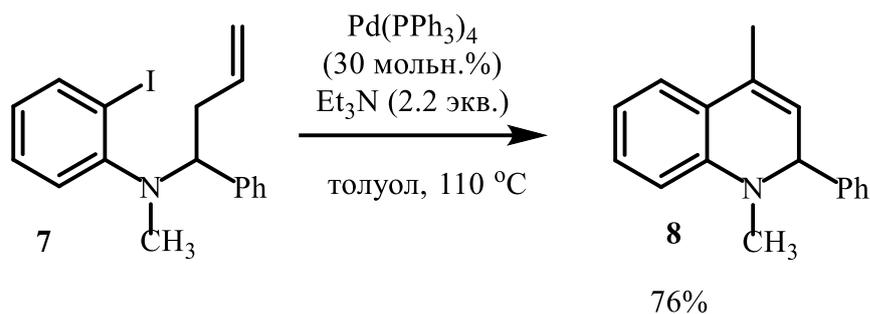
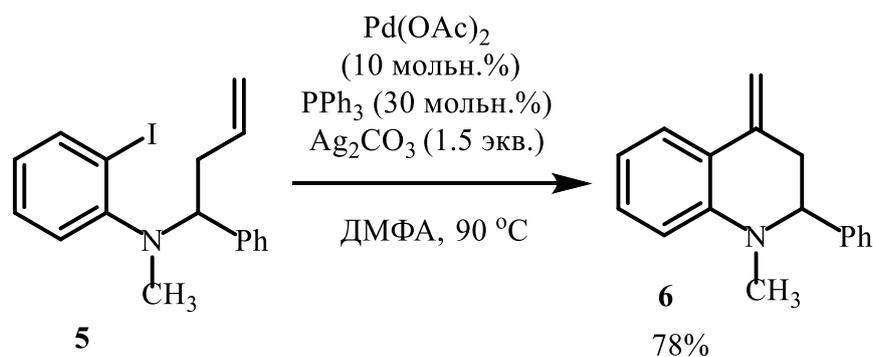
В 1993 г. Sakamoto и коллеги сообщили о методе синтеза производного 3-метилениндолина **2**, который был успешно применен в качестве ключевой стадии для синтеза СС-1065/дуокармицина. Реакцию проводили в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂ / PPh₃ с добавлением Ag₂CO₃ в среде ДМФА. Выход продукта **2** составил 73% [44].



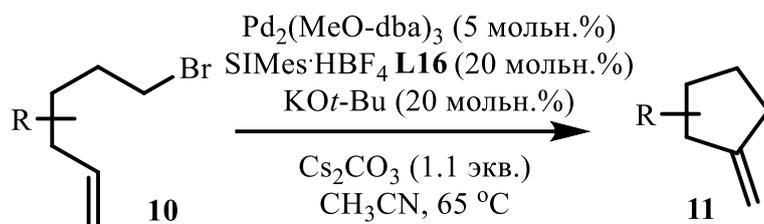
В полном синтезе лизергиновой кислоты также была использована реакция Хека для построения одного из стереогенных центров. Субстрат **3** подвергли внутримолекулярной циклизации Хека с использованием Pd(PPh₃)₄ в качестве катализатора. Продукт **4** получили с выходом 89% [45].



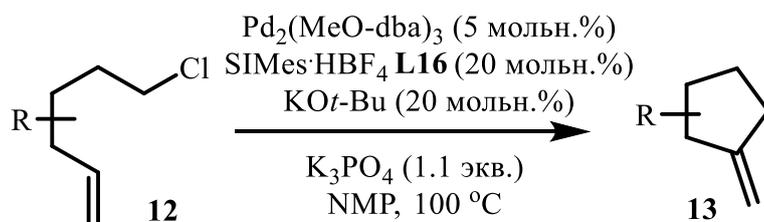
Внутримолекулярная реакция Хека может быть использована в региоселективном синтезе 2-замещенных производных 4-алкилидентетрагидрохинолина **6**, **9**. При использовании незамещенных алкенов региоселективность реакции можно направить в сторону образования экзоциклической или эндоциклической двойной связи путем выбора подходящей каталитической системы [46].



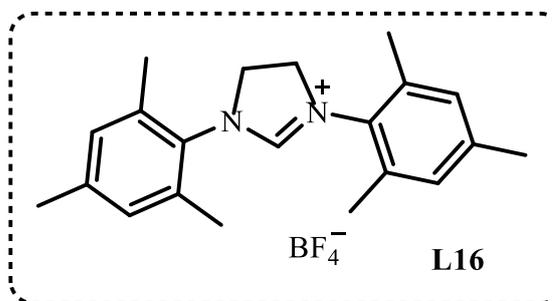
В работе [47] описан способ получения производных метиленциклопентана **11**, **13** с хорошими выходами из бромидов **10** и хлоридов **12**. Реакцию проводят в присутствии предкатализатора $\text{Pd}_2(\text{MeO-dba})_3$ и соли $\text{SiMe}_3\text{HBF}_4$ **L16** – предшественника NHC лиганда. В данном методе в реакцию Хека удалось вовлечь и алкилгалогениды, использованию которых обычно препятствует возможная миграция водорода из β -положения к палладию в продукте окислительного присоединения.



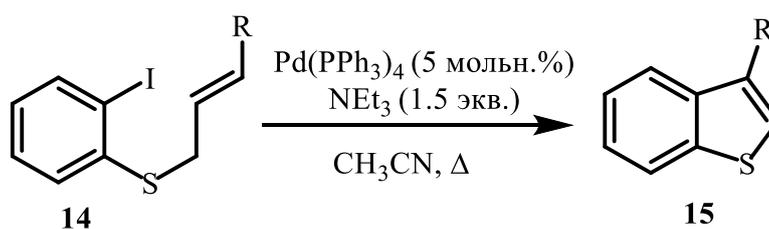
R = Aryl, 2-naphthyl, 2-benzofuranyl, (CO₂Et)₂, n-C₈H₁₇; 73-85 %



R = 4-(MeO)C₆H₄, (CO₂Et)₂, n-C₈H₁₇; 66-80%



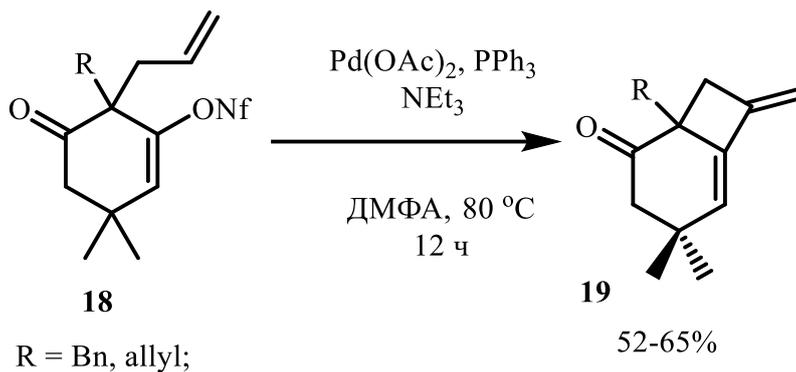
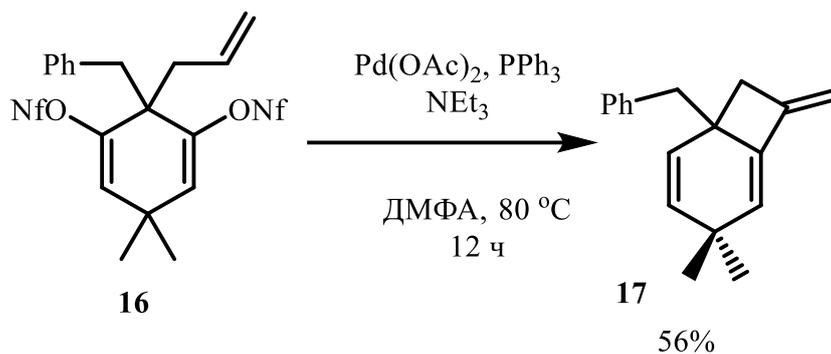
Производные бензотиофена **15** были получены в результате внутримолекулярной циклизации Хека субстрата **14** с использованием катализатора Pd(PPh₃)₄ [48].



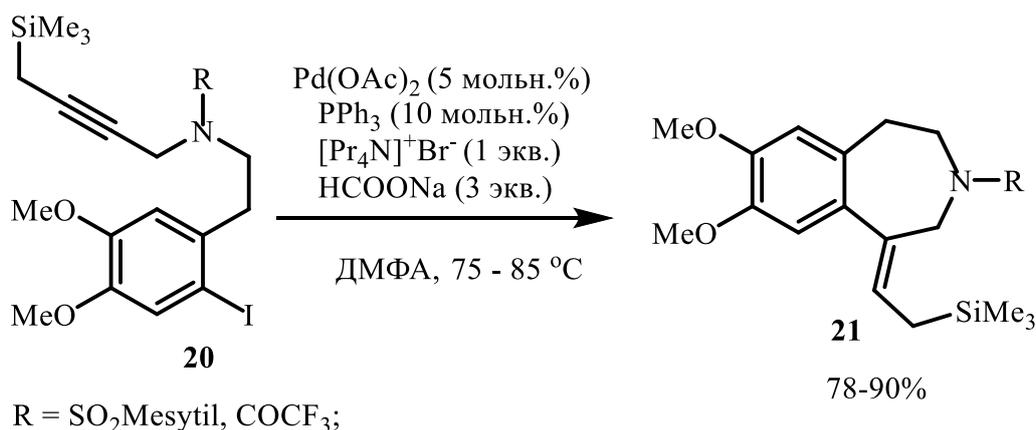
R = Me, Bn;

35-70%

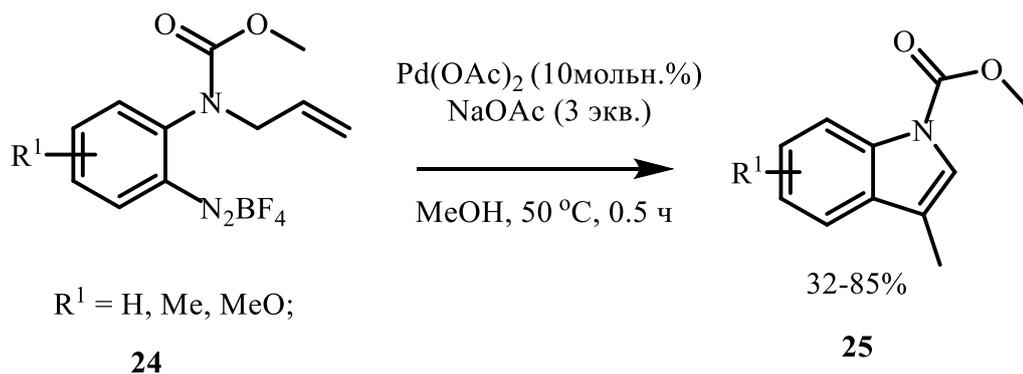
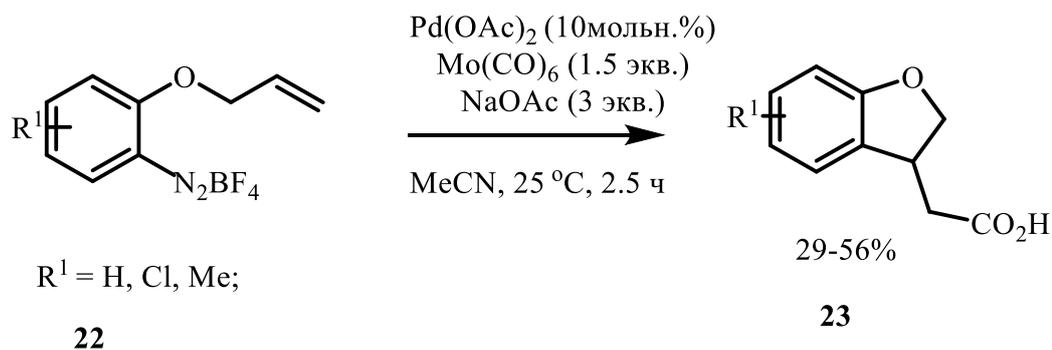
Реакция Хека с использованием гексадиенов **16**, **18** в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂ / PPh₃, основания NEt₃ в среде ДМФА приводит к образованию бицикло[4.2.0]октатриена **17** и бицикло[4.2.0]октенонов **19**. Исходное неопределённое соединение **16** получено из доступного димедона. Вероятно, продукты стабильны из-за того, что пи-орбитали диеновой системы не являются копланарными [49].



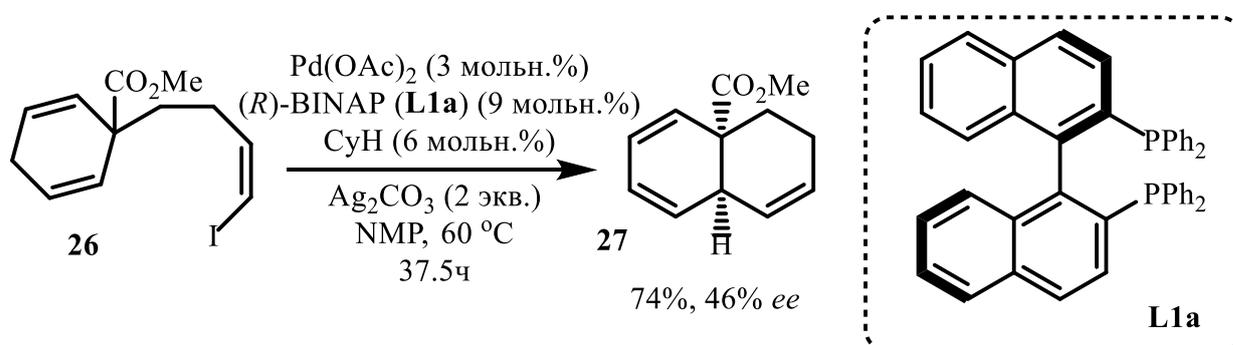
В 1994 г. Tietze и соавторы сообщили о методе получения экзоциклических аллилсиланов **21** путем проведения внутримолекулярной циклизации пропаргилсиланов **20** в присутствии $\text{Pd(OAc)}_2 / \text{PPh}_3$. Продукты **21** получены с высокими выходами (78-90%). Образование продуктов (Z)-конфигурации **21** доказали методом РСА [50].



В работе [51] описан метод получения производных дигидробензофурана **23** и индола **25** путем внутримолекулярной циклизации солей диазония **22**, **24**. Соли диазония являются хорошей альтернативой арилгалогенидам и трифлатам.

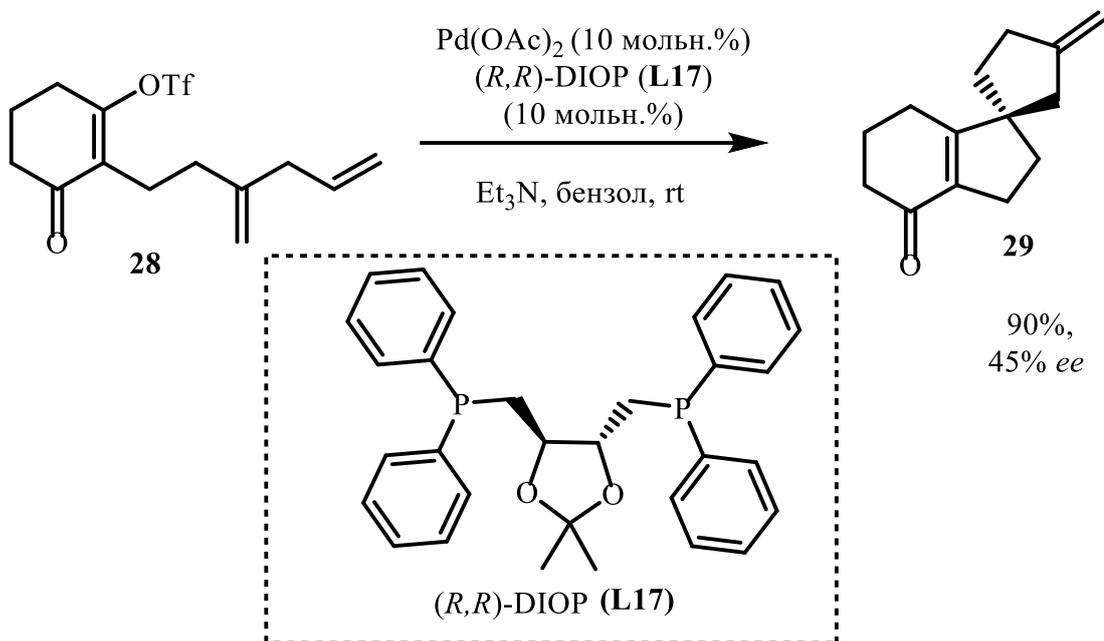


Реакция Хека в «асимметрическом варианте» открывает возможность построения молекул с третичными и четвертичными стереоцентрами. В 1989 году Shibasaki [52] и Overman [53] независимо друг от друга опубликовали сообщения об успешном проведении реакции Хека в «асимметрическом варианте». Shibasaki и его коллеги осуществили синтез производного дигидронафталина **27** путем циклизации прохирального винил йодида **26**. Продукт **27** был получен с выходом 74 % и умеренным энантиомерным избытком (46% *ee*) в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(R)\text{-BINAP}$ (**L1a**).



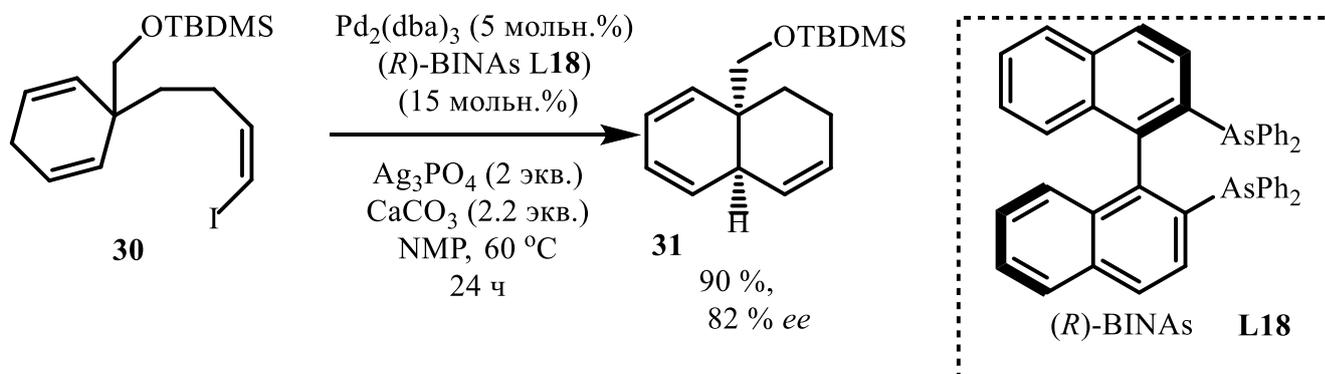
Overman и его коллеги сообщили о первом примере образования спиросоединения в условиях реакции Хека. Продукт **29** удалось получить с выходом 90

% и энантиомерным избытком 45 % при внутримолекулярной циклизации трифлата **28** с использованием Pd(OAc)₂ в качестве предкатализатора в сочетании с (*R,R*)-DIOP (**L17**).



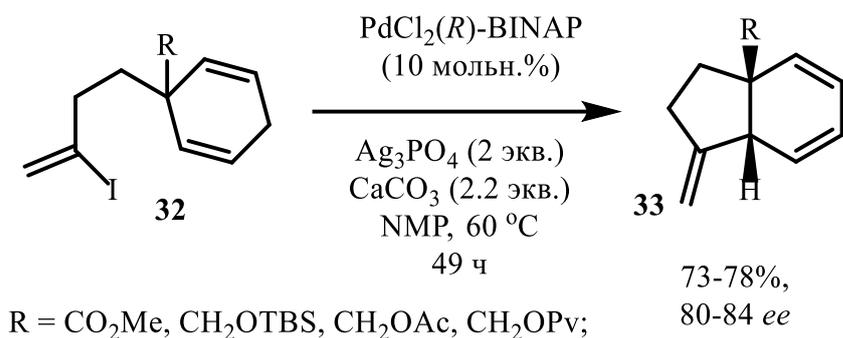
Первые удачные попытки асимметрической внутримолекулярной реакции Хека стимулировали дальнейшие исследования на примере различных субстратов с использованием широкого круга катализаторов для повышения энантиомерных избытков.

Продолжая тему, Shibasaki и соавторы [54] обнаружили, что хиральный диарсиновый лиганд BINAs (**L18**) является более эффективным, чем BINAP (**L1a**) в случае получения производного дигидронафталина **31**. Продукт **31** получили с выходом 90% и энантиомерным избытком 82% при использовании хирального диарсинового лиганда BINAs (**L18**) (32 % ee с BINAP (**L1a**)).

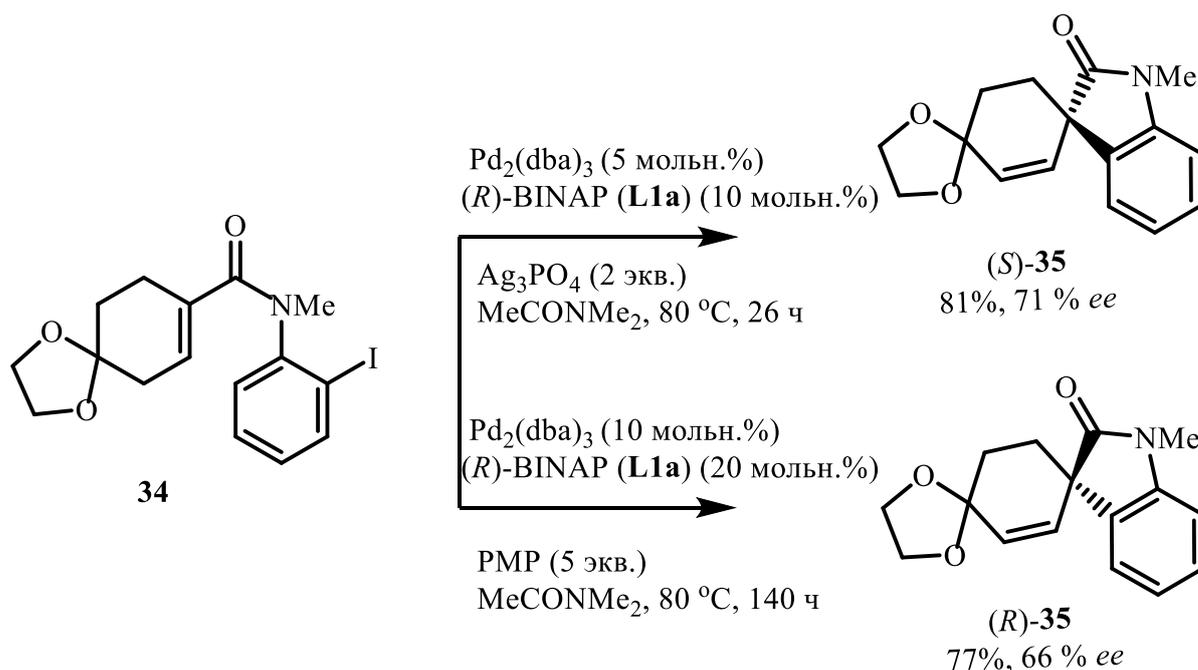


Описанный выше метод также был применен для синтеза соединений **33** [55]. Данный метод позволяет получить продукты **33** с хорошими выходами (73-78 %) и

высокими энантиомерными избытками (80-84 % *ee*) в присутствии катализатора PdCl₂(*R*)-BINAP.

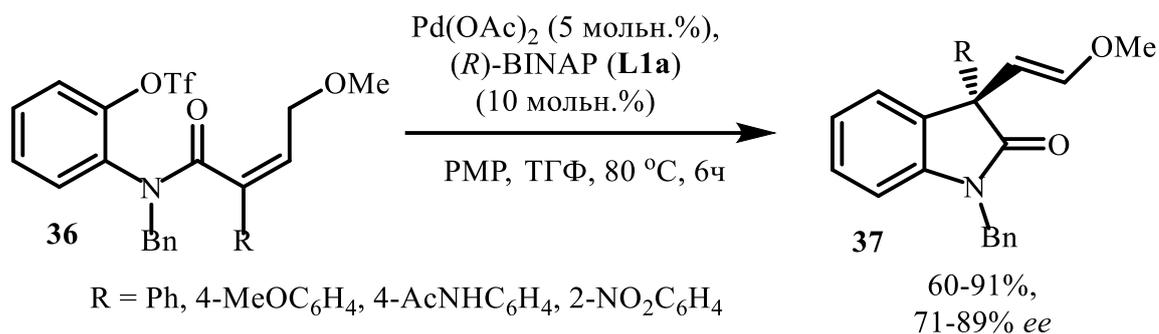


Внутримолекулярная циклизация амида **34** в присутствии каталитической системы Pd₂(dba)₃/*R*-BINAP (**L1a**) приводит к образованию производного 3,3-спирооксиндола **35**. В реакции наблюдается энантиодивергенция. При проведении реакции в присутствии фосфата серебра образуется (*S*)-изомер, а при добавлении 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина (PMP) образуется (*R*)-изомер [56].

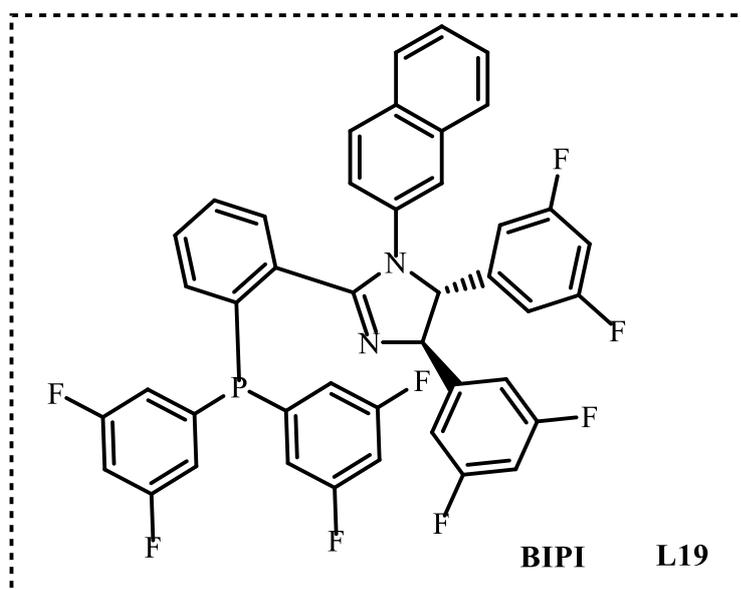
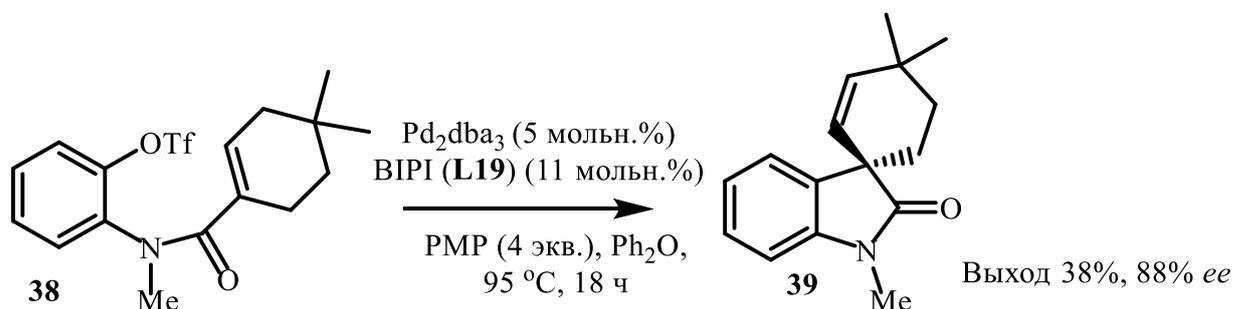


В работе [57] описан способ получения 3-арил-3-(2-метоксивинил)оксиндолов **37** с высокими энантиомерными избытками путем внутримолекулярной циклизации арилтрифлатов **36**. Был проведен скрининг лигандов. Наилучший результат наблюдается при использовании каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*R*)-BINAP (**L1a**). Исследование влияния загрузки катализатора на эффективность реакции показало, что уменьшение

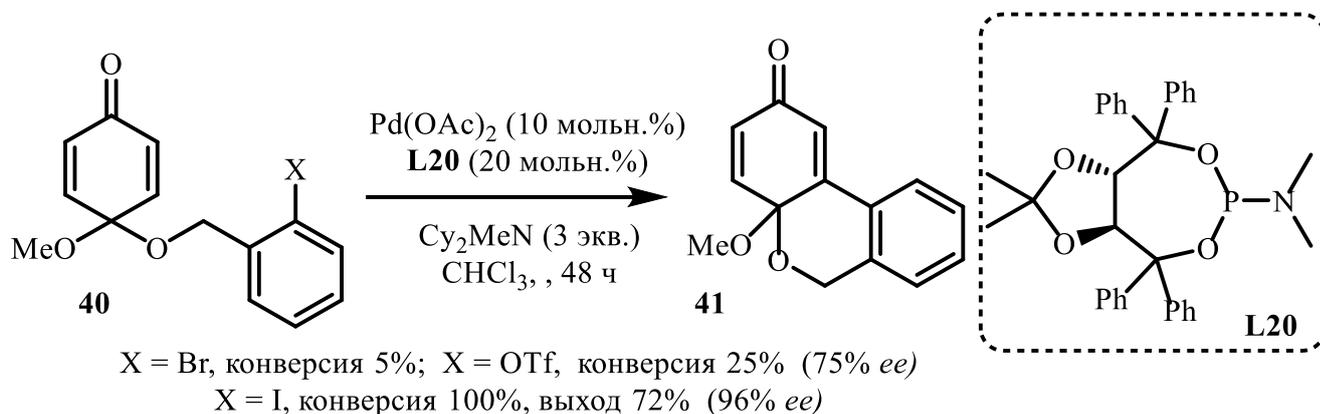
соотношения катализатор / субстрат не оказывает существенного влияния ни на выход, ни на энантиомерный избыток продукта.



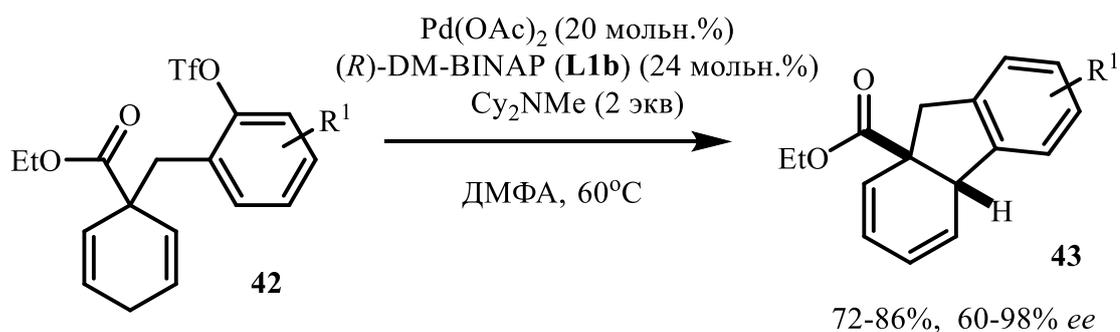
С.А. Busacca и др. изучили асимметрическую реакцию Хека с применением нетипичных лигандов для реакций кросс-сочетания - фосфиноимидазольных лигандов **VIPI (L19)**. Исследование проводили на примере внутримолекулярной циклизации амида **38** с получением спирооксиндола **39**. Первоначально реакцию проводили с использованием в качестве лиганда BINAP (**L1a**) или PHOX (**L7a**), продукт получили с выходом 90% (65% *ee*) и 20% (46% *ee*) соответственно. Каталитическая система Pd₂dba₃ / **VIPI (L19)** способствовала получению продукта **39** с энантиомерным избытком 88% [58].



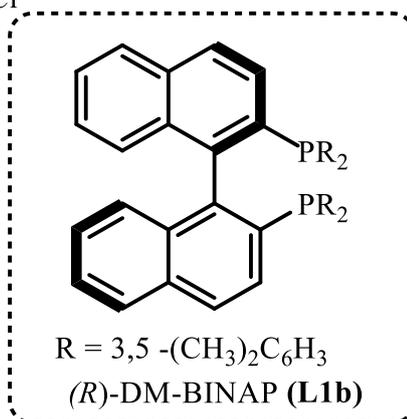
Диенон **40** подвергали внутримолекулярной циклизации в условиях катализа комплексом палладия, полученным *in situ* из Pd(OAc)₂ и коммерчески доступного фосфорамидитного лиганда **L20**, с образованием продукта **41**. В данной работе исследовали влияние уходящей группы на конверсию исходного вещества и энантиомерный избыток продукта. При использовании бромзамещенного субстрата наблюдалась конверсия менее 5%. Стоит отметить, что внутримолекулярная циклизация иоддиенона проходит полностью и продукт образуется с энантиомерным избытком 96%. Ожидалось, что использование трифлат-замещенного субстрата приведет к повышению энантиомерного избытка продукта, благодаря протеканию реакции по катионному пути. Однако бензохромен-2-он **41** был получен с энантиомерным избытком 75%. В случае диенонов промежуточный «нейтральный комплекс» способствует более высокой энантиоселективности реакции [59].



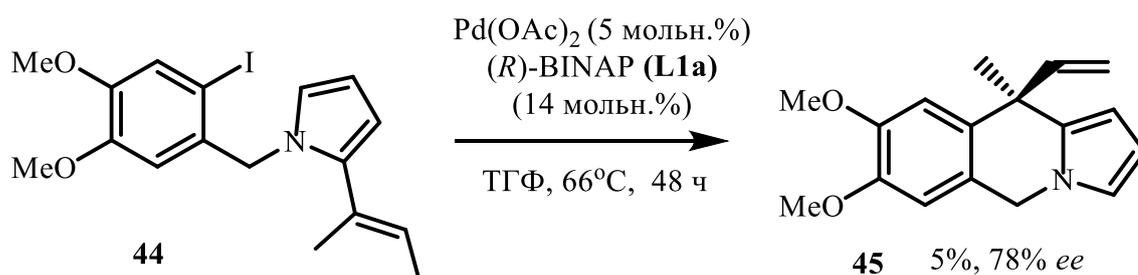
Ряд 4,4а-дигидро-4аН-флуоренов **43** с двумя смежными стереоцентрами был получен внутримолекулярной циклизацией 3,3-дизамещенных циклогексан-1,4-диенов **42**. Реакцию проводили в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*R*)-DM-BINAP (**L1b**). Продукты **43** получены с хорошими выходами и высокими энантиомерными избытками. Стоит отметить, что субстраты с заместителями NO₂, CF₃ и OMe в бензольном кольце не вступали в данную реакцию. Наличие заместителя в *орто*-положении к уходящей группе приводит к снижению энантиоселективности реакции (60% *ee*) [60].



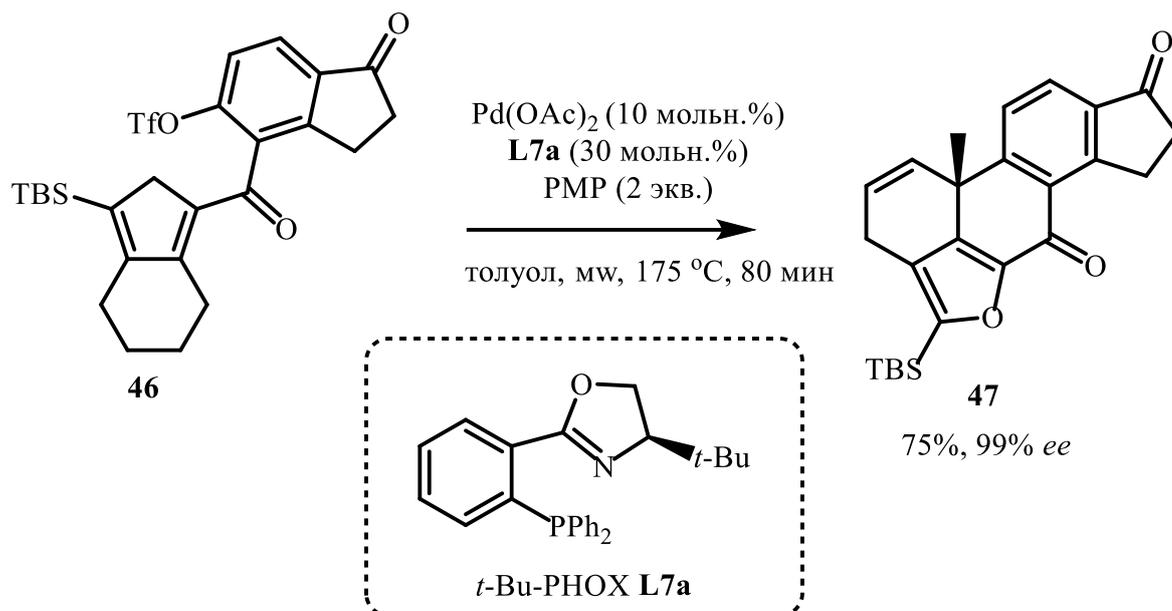
$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 5\text{-Me}, 6\text{-Me}, 4\text{-Cl}$



Хорошая энантиоселективность (78% *ee*) была достигнута при использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(R)$ -BINAP (**L1a**) в синтезе 10-дизамещенного пирроло[1,2-*b*]изохинолина **45** путем циклизации по Хеку 2-алкенилпиррола **44** [61]. Выход продукта **45** составил всего 5%. Добавление солей серебра или таллия способствует повышению выхода продукта (86-99%), но при этом производное изохинолина **45** образуется в рацемическом виде.

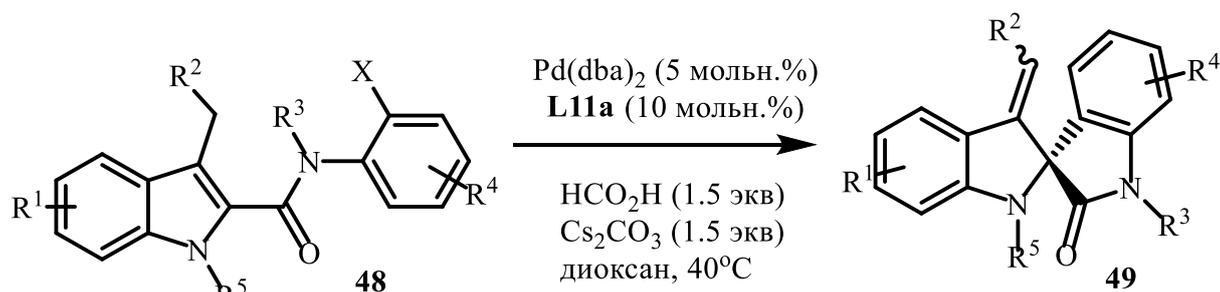


Guerrero и его коллеги сообщили о полном синтезе фураностероидов (-)-виридина и (-)-виридиола. В качестве ключевой стадии использовали асимметрическую реакцию Хека трифлата **46** в присутствии комплекса $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (S)$ -*t*-Bu-PHOX (**L7a**) [62]. Соединение **47** получили с превосходным энантиомерным избытком (99% *ee*).

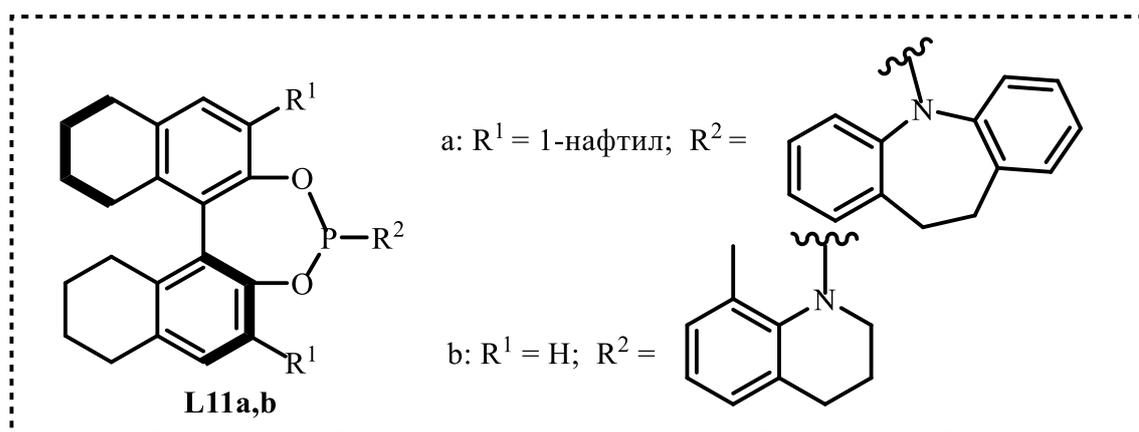
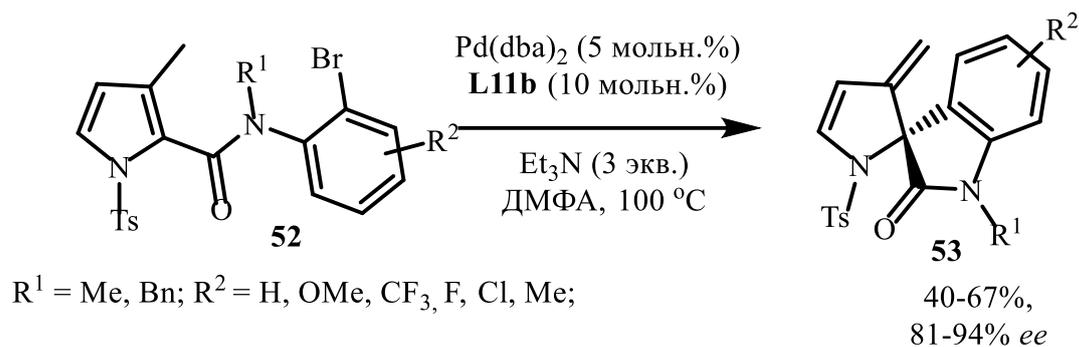
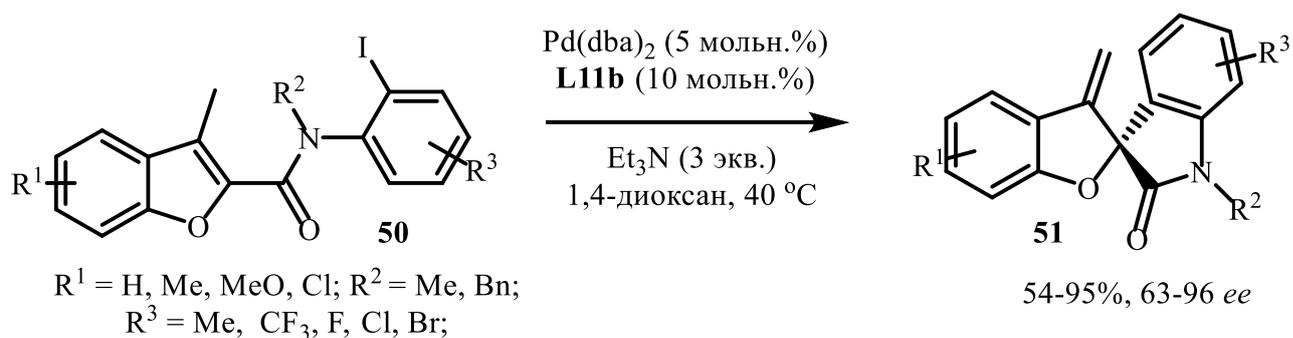


Реакции деароматизации, катализируемые переходными металлами, являются эффективным методом получения полициклических и спиросоединений. В 2012 году Yao и Wu сообщили о первом примере реакции Хека, сопровождаемой деароматизацией *N*-2-галогенбензоил-2,3-дизамещенных индолов, приводящей к рацемическому продукту в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [63].

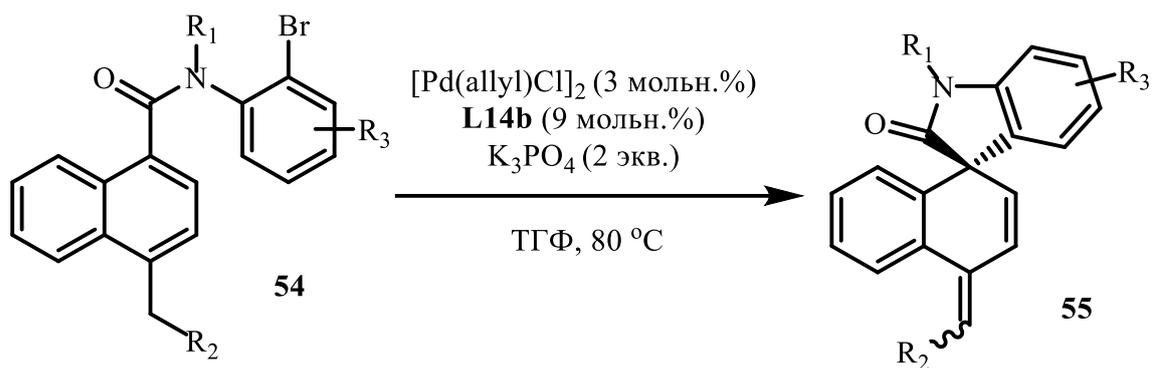
Внутримолекулярная циклизация Хека производных индола **48**, бензофурана **50** и пиrolла **52** в присутствии комплексов палладия с хиральными фосфорамидитными лигандами на основе H8-BINOL (**L11a,b**) приводит к образованию нерацемических спиросоединений **49**, **51**, **53**, содержащих четвертичный стереоцентр [64].



$R^1 = \text{H, Me, F, Cl}$; $R^2 = \text{H, Ph, Et}$; $R^3 = \text{Me, Bn}$;
 $R^4 = \text{Me, MeO, CF}_3, \text{F, Cl}$; $R^5 = \text{Me, Bn, Boc}$;
 $X = \text{Br, I}$;

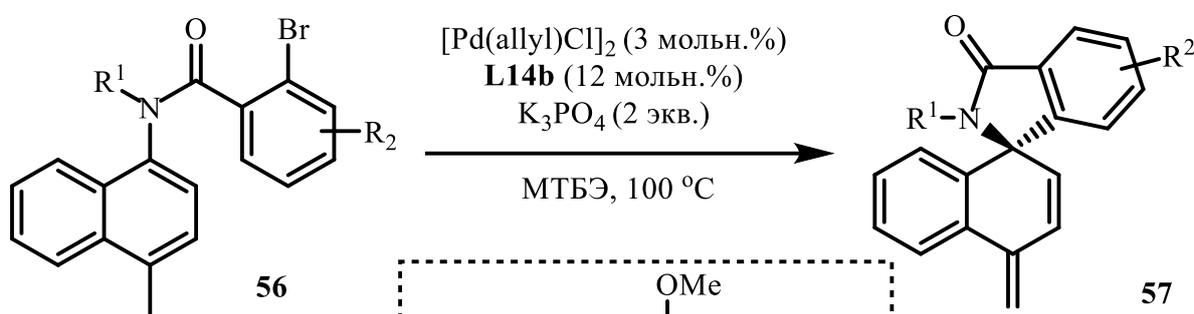


В 2022 году Нан и соавторы предложили способ получения спирооксиндолов **55** и спироизоиндолинонов **57** путем внутримолекулярной циклизации амидов **54** и **56** соответственно. Наиболее эффективным оказалось использование $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ в качестве предкатализатора в сочетании с фосфинсульфинамидным лигандом **L14b** [65].



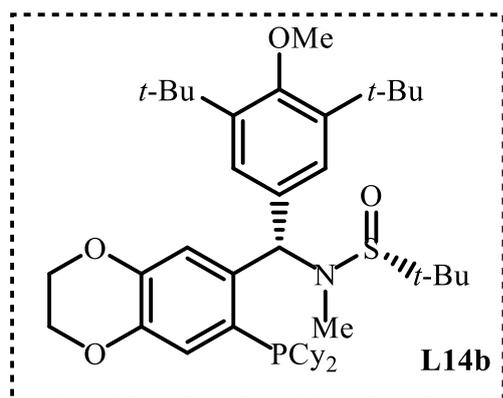
$R_1 = \text{Me, Et}; R_2 = \text{H, Me}; R_3 = \text{H, Me, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, OMe, OCF}_3,$
 $\text{OTs, F, Cl, OBn, OPh, CO}_2\text{Me, CONEt}_2;$

46-95%,
 74-95% *ee*

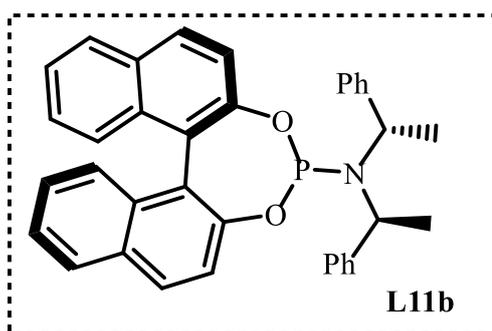
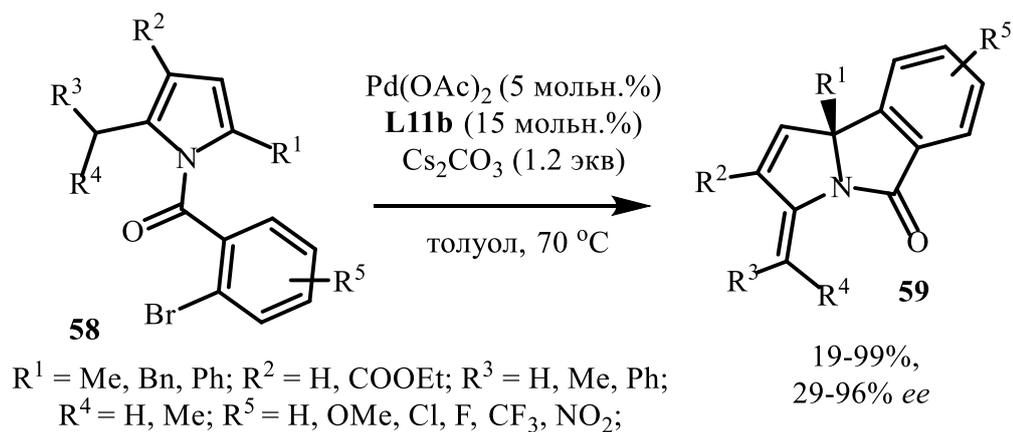


$R^1 = \text{Me, Bn}; R^2 = \text{H, F, Cl, Me, OMe, NEt}_2, \text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Cl};$

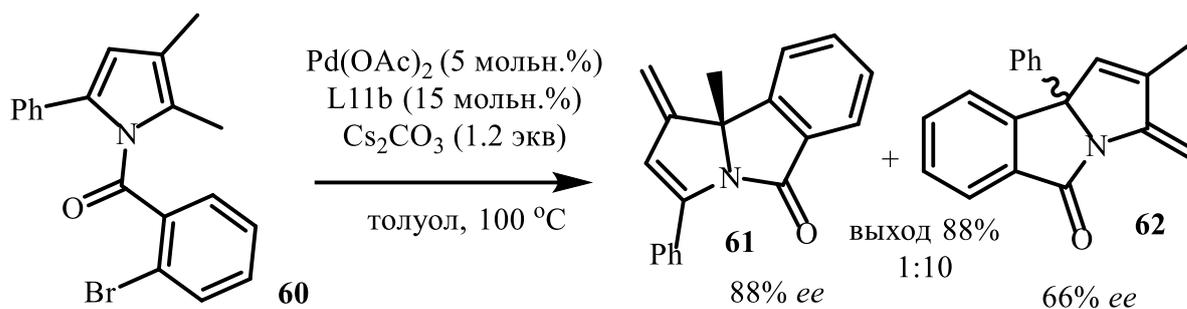
43-79%,
 69-95% *ee*



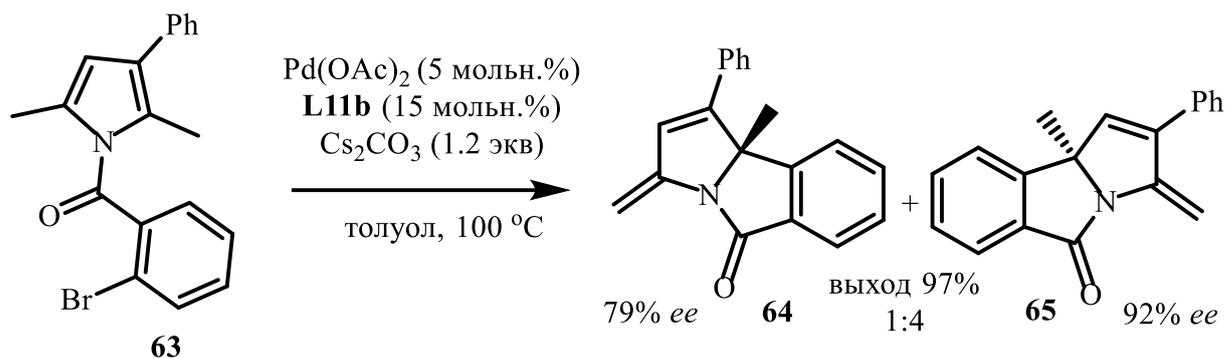
В работе [66] описаны превращения замещенных 1-(2-бромбензоил)пирролов **58** с получением нерацемических производных 3,9b-дигидро-5H-пирроло[2,1-a]изоиндол-5-она **59** в присутствии комплекса палладия с лигандом Feringa **L11b**. В случае производных 2,5-диметилпиррола реакция протекает с высокой энантиоселективностью (до 96% *ee*). Низкие энантиомерные избытки наблюдались в случае 2,5-дибензилзамещенного субстрата (29% *ee*). Продукт образуется с высокой энантиоселективностью, но низким выходом при использовании субстратов с электроноакцепторными заместителями (CF_3 , F, NO_2) в *para*-положении.



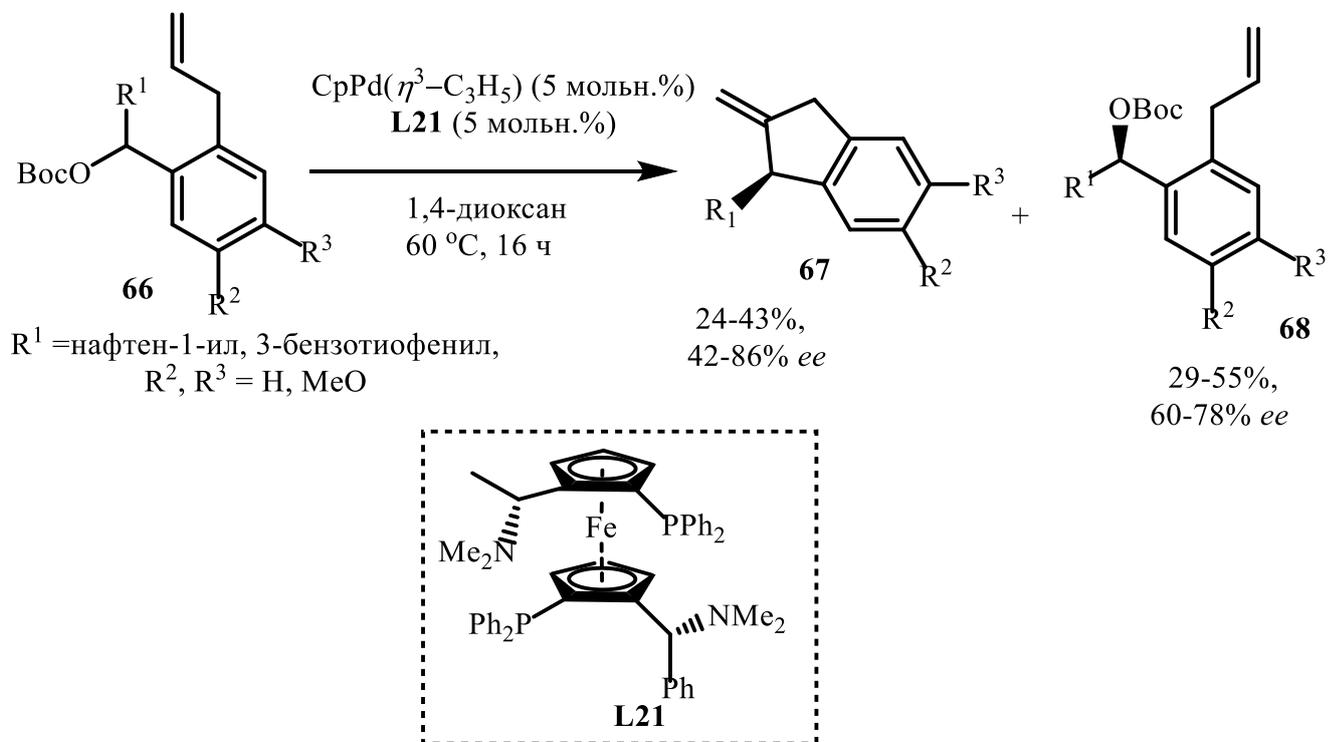
Для субстратов с несколькими реакционными центрами реакция протекает нерегиселективно. Внутримолекулярная циклизация по Хеку соединения **60** протекает с образованием преимущественно продукта с экзоциклическим енаминным фрагментом **62** (**61:62** 1:10).



В случае субстрата **63** реакция протекает преимущественно по менее стерически затрудненному атому углерода (**64:65** 1:4).

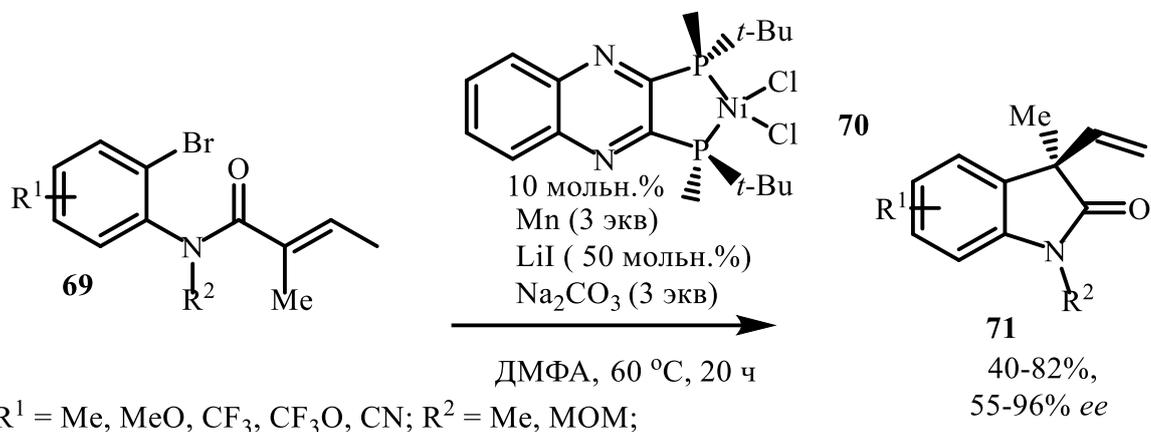


В традиционных условия реакции Мизороки-Хека в качестве электрофилов обычно используются органические галогениды и трифлаты. Однако Miura и коллеги сообщили об уникальном примере Pd-катализируемой внутримолекулярной асимметрической циклизации Хека диарилметилкарбонатов. Реакция протекает в мягких условиях без основания и приводит к метиленинданам **67**. Кроме того, нерацемические продукты могут быть получены кинетическим расщеплением в присутствии каталитической системы $\text{CpPd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)/(\text{Sp},\text{S}'\text{p})\text{-}(\text{R})\text{-Mandyphos}$ (**L21**). Это первый пример успешного проведения каталитической асимметрической циклизации бензильных электрофилов [67].

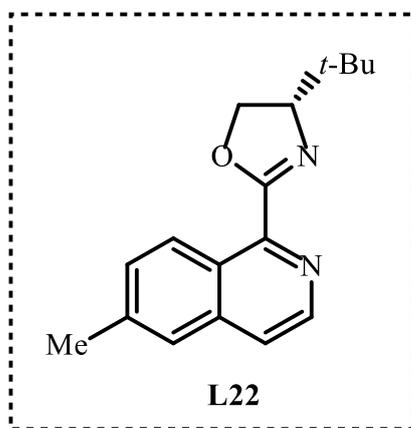
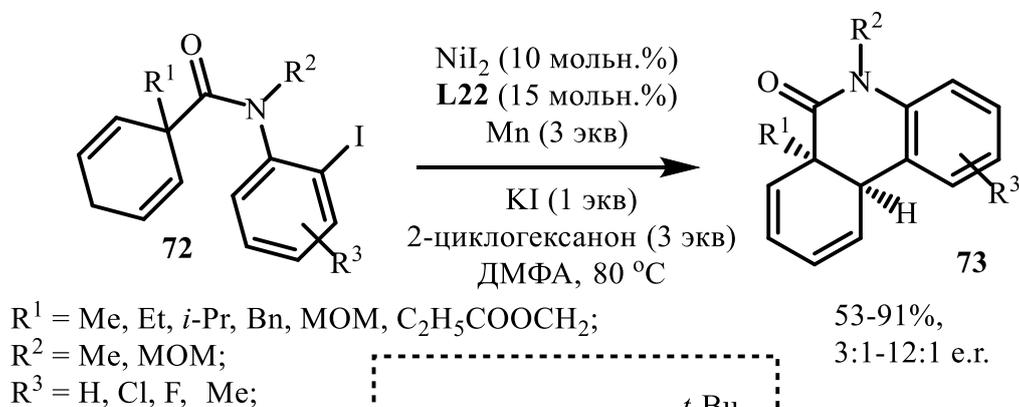


В работе [68] авторы описали энантиоселективную реакцию Мизороки-Хека, катализируемую комплексами Ni. *орто*-Броманилиды тиглиновой кислоты **69**

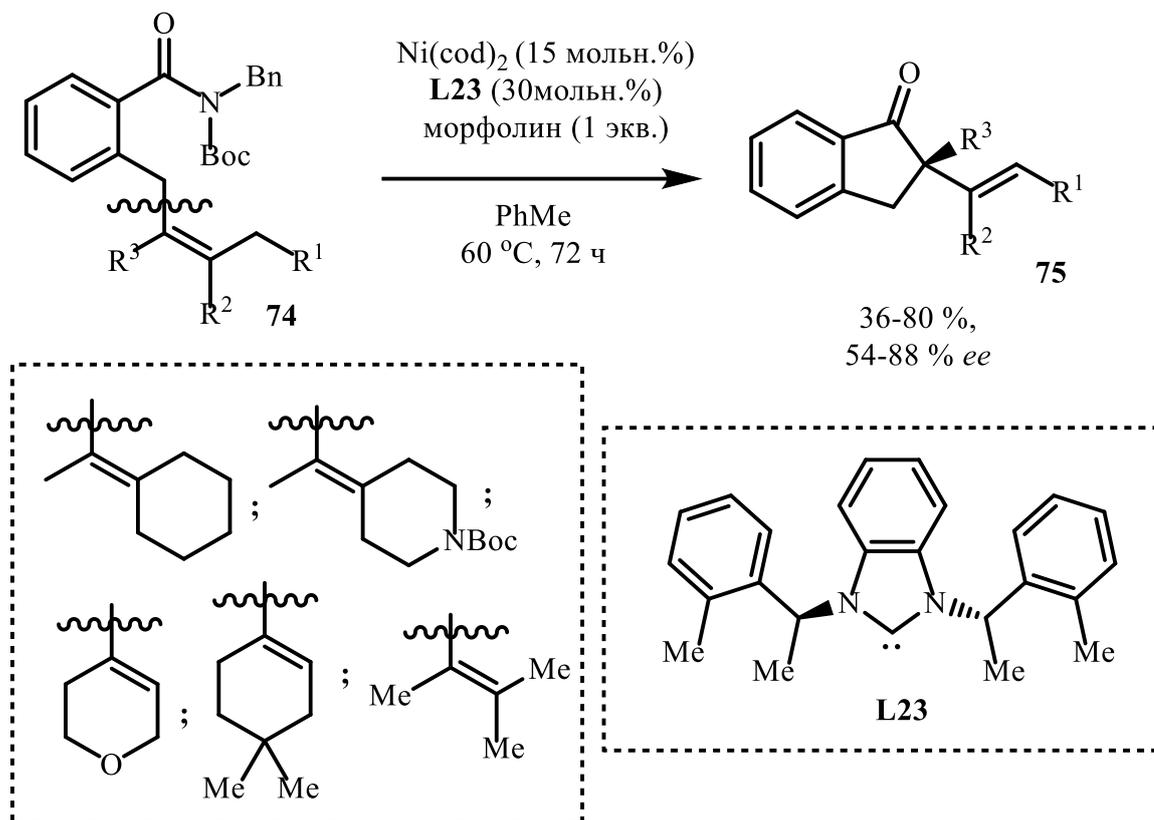
подвергали внутримолекулярной циклизации в присутствии комплекса Ni(II) с (*R,R*)-QuinoxP **70** и восстановителя (порошок марганца). В мягких условиях происходит образование 3-винил-3-метилоксиндолов **71** с хорошими выходами и высокими энантиомерными избытками. Стоит отметить, что наличие электроноакцепторных заместителей в положениях 4 и 5 приводит к снижению энантиоселективности реакции.



Внутримолекулярная циклизация Хека соединений **72** в присутствии NiI₂ в сочетании с IsoQuinox лигандом **L22** приводит к образованию производных фенантридинона **73** с хорошими выходами [69]. Реакция протекает с большей скоростью, чем при катализе комплексом Pd [70].



В работе [71] авторы сообщили о первом примере асимметрической реакции Мизороки-Хека с разрывом связи C-N. В результате внутримолекулярной циклизации амидов **74** удалось получить производные инданона **75** с энантиомерными избытками 54-88% при использовании каталитической системы Ni(cod)₂ в сочетании с NHC лигандом **L23**.

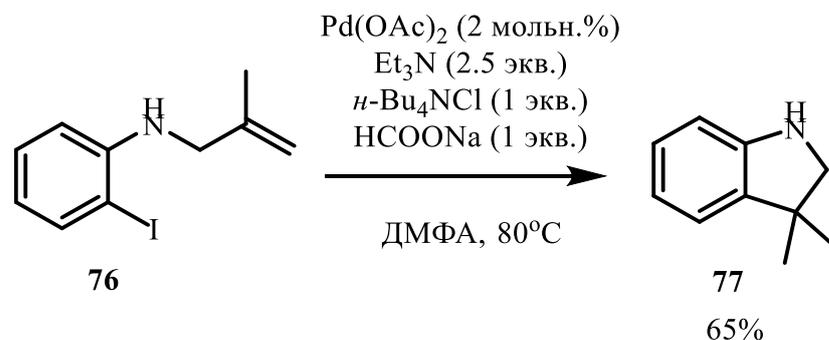


1.3 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека

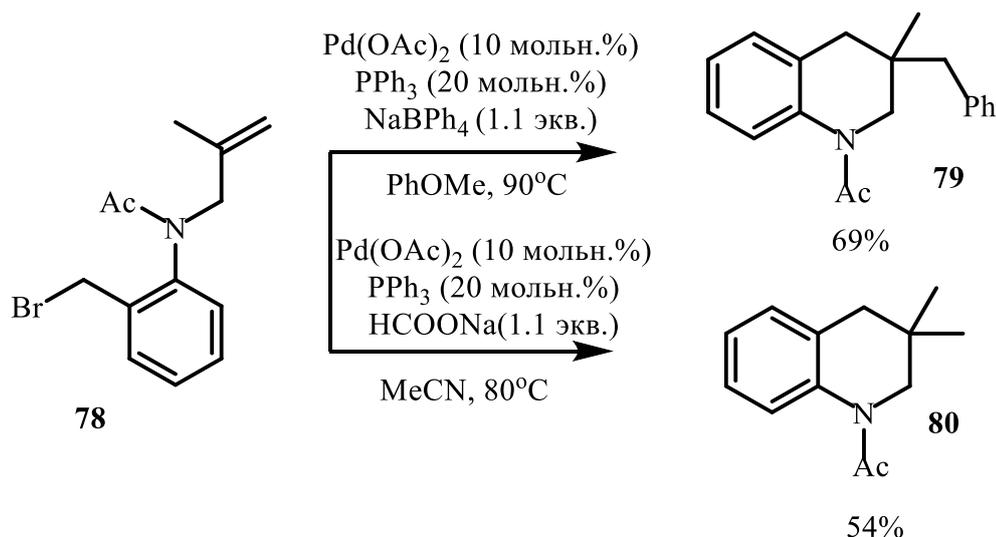
Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека является удобным методом построения гетероциклических систем. Реакция протекает по аналогичному «классической» реакции Хека механизму, включающему окислительное присоединение галогенида, координацию и *син*-внедрение алкена по связи C-Pd с образованием комплекса Alk-Pd^{II}-X. В отличие от классической реакции Хека, полученный комплекс в дальнейшем взаимодействует с формиатом или иным формальным источником гидрида с получением гидридного комплекса Alk-Pd^{II}-H. Последующие восстановительное элиминирование приводит к образованию новой связи C-H. В качестве формального

источника гидрид-аниона могут быть использованы формиаты, третичные амины, ДМФА и др.

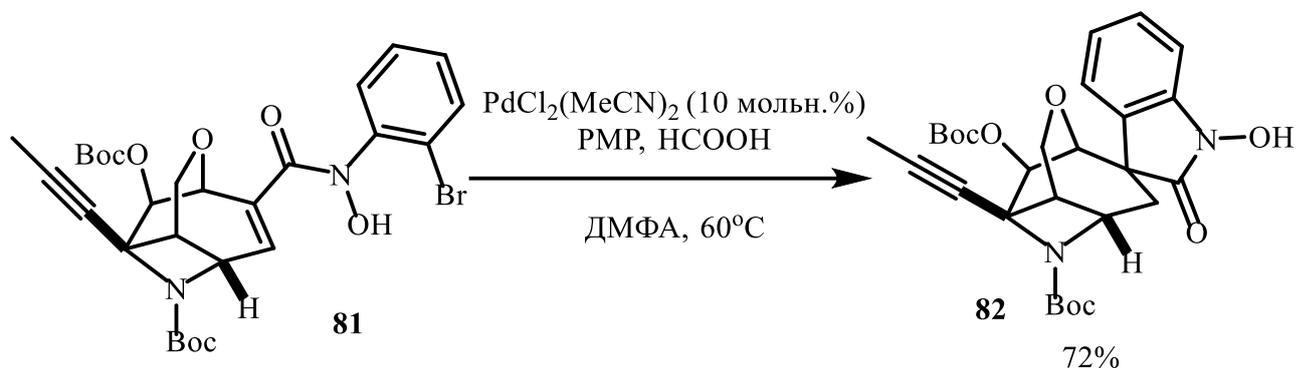
В 1987 г. Larock и соавторы [72] описали метод получения индолина **77** путем внутримолекулярной циклизации амина **76** в условиях «безлигандного» метода. В качестве источника гидрид-аниона использовали формиат натрия. Продукт **77** получили с хорошим выходом (46%).



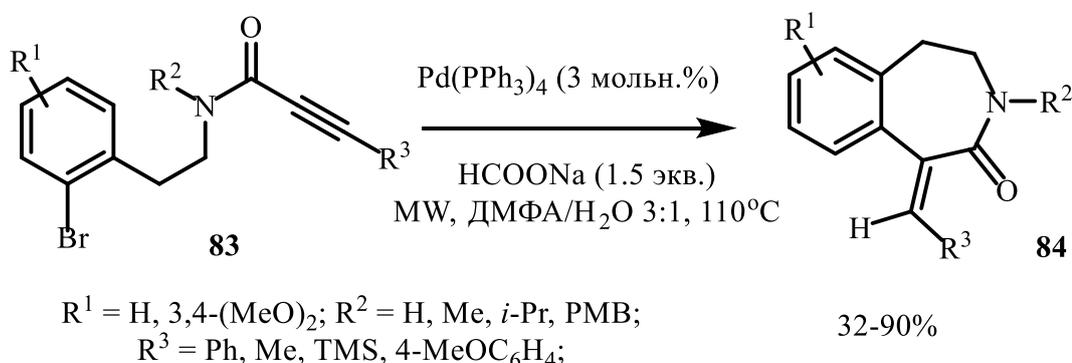
Не только арил-, но и бензилгалогениды в некоторых случаях удается вовлечь во внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека. Циклизация бензилбромида **78** приводит к образованию производных тетрагидрохинолина **79** и **80** в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3$. Если реакцию проводить с добавлением тетрафенилбората натрия, то образуется продукт каскадной реакции Хека / арилирования **79**. При добавлении к реакционной смеси формиата натрия происходит образование продукта восстановительной реакции Хека **80** [73].



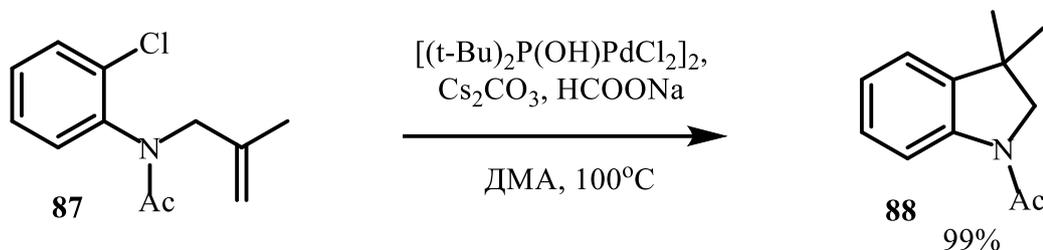
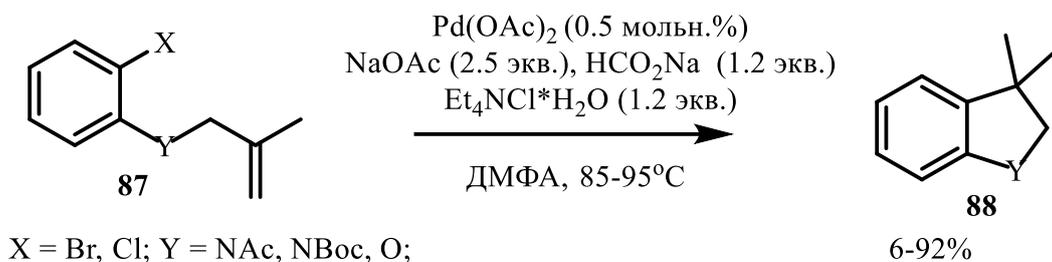
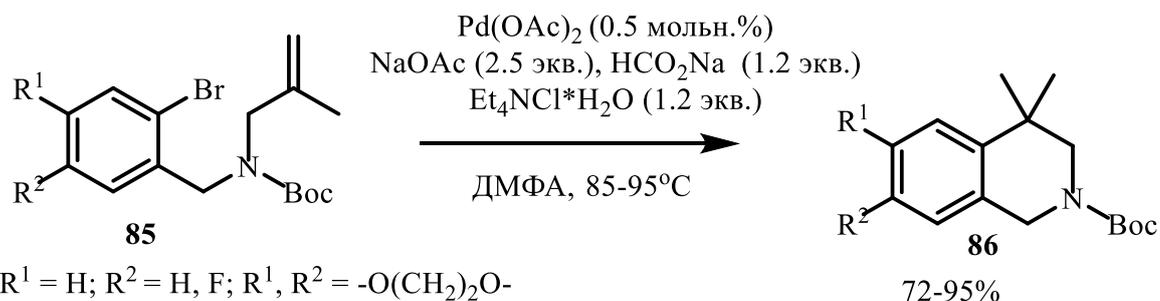
Авторы работы [74] сообщили о полном синтезе алкалоида (\pm)-гельсамоксонина. В качестве ключевой стадии использовали восстановительную реакцию Хека. Продукт **82** образуется с выходом 72% в виде единственного диастереомера.



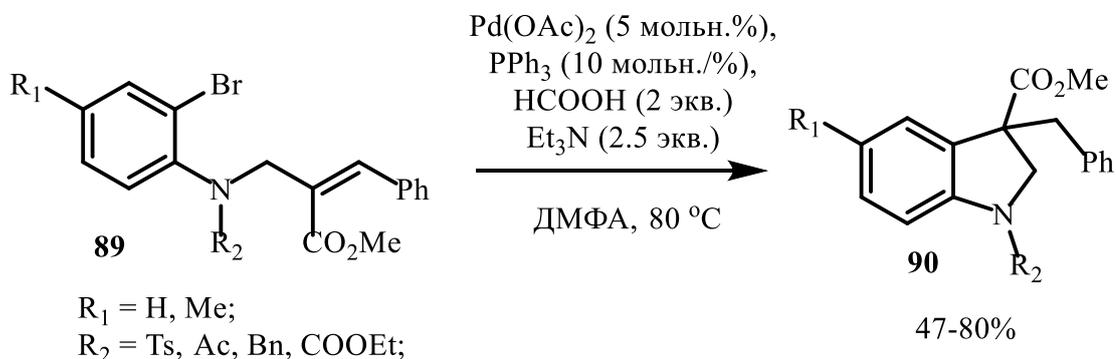
Ацетиленовые производные также могут участвовать во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. Donets и коллеги изучили внутримолекулярную восстановительную циклизацию амидов **83** с получением производных 3-бензазепина **84** в условиях микроволнового излучения. Реакцию проводили с использованием в качестве катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в среде ДМФА/ H_2O . Стоит отметить, что в отсутствие H_2O продукт **84** не образуется. В случае циклизации триметилсилил-замещенных амидов **83** продукт образуется с низким выходом (32-39%) [75].



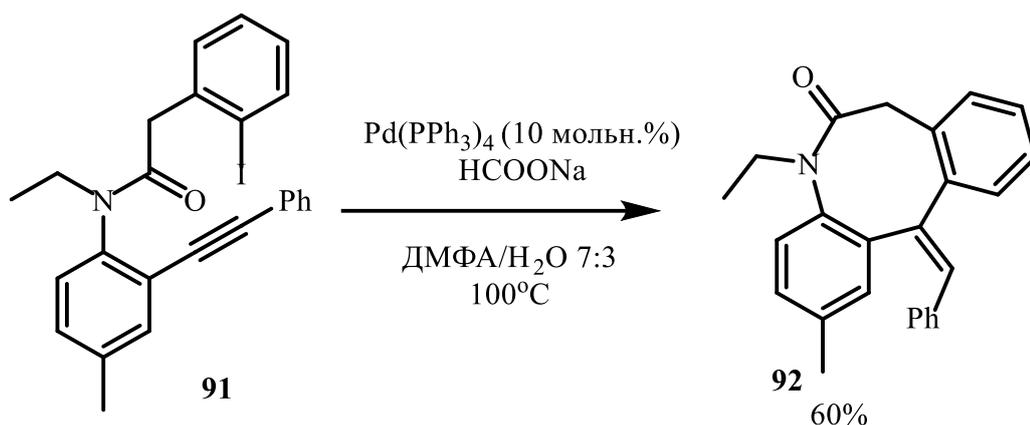
В работе [76] описан «безлигандный» способ получения производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **86**, индолина **88** и 2,3-дигидробензофурана **88**. Авторами было исследовано влияние уходящей группы на скорость реакции на примере амида **87**. В случае бромзамещенного субстрата реакция протекает с высокой скоростью и продукт **87** образуется с выходом 90%. Хлорзамещенный субстрат в безлигандном синтезе реагирует с низкой скоростью с выходом продукта **88** 6%. Проведение реакции с использованием в качестве катализатора комплекса с ди(*tert*-бутил)фосфинистой кислотой [$(t\text{-Bu})_2\text{P}(\text{OH})\text{PdCl}_2$] $_2$ способствует повышению выхода продукта **88** до 99%.



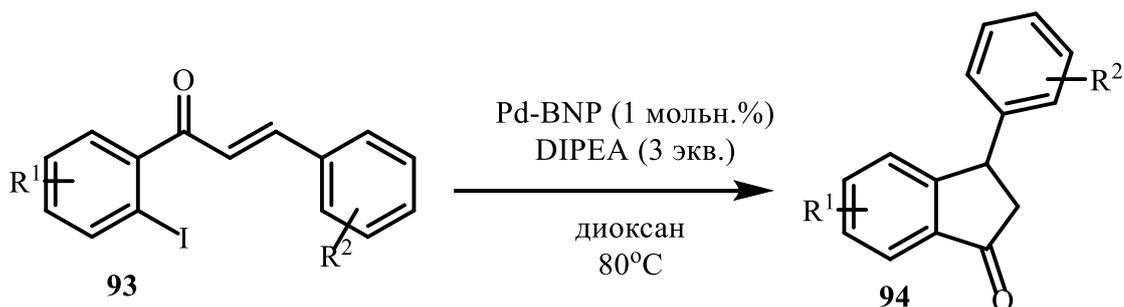
Производные индолина **90** были получены путем внутримолекулярной восстановительной циклизации Хека из аддуктов Бейлиса-Хиллмана **89**. Реакцию проводили в ДМФА в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3$ с использованием в качестве восстановителя формиата триэтиламмония. Стоит отметить, что при проведении реакции в среде водного CH_3CN без добавления муравьиной кислоты происходит декарбоксилирование с образованием производного индола [77].



Мажумдар и коллеги сообщили о региоселективном синтезе дибензоазоцинона **92** внутримолекулярным арилированием ацетилена **91** в условиях катализа комплексом палладия. Продукт **92** получили с выходом 60% [78].

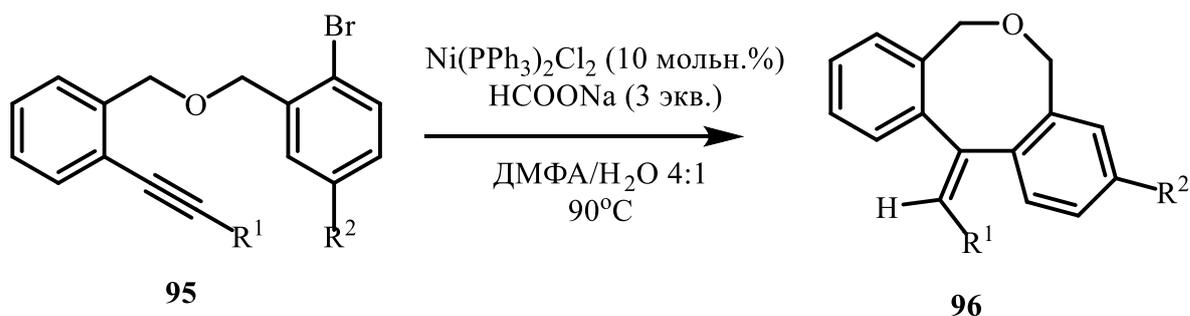


В работе [79] описан метод получения производных инданона **94** посредством внутримолекулярной восстановительной реакции Хека в условиях катализа бинафтил-стабилизированными наночастицами палладия (Pd-BNP). Катализатор был получен обработкой тетрахлоропалладата(II) калия тетрафторборатом 1,1'-бинафтил-2,2'-бис-диазония. Реакцию проводили в присутствии диизопропилэтиламина в качестве восстановителя в среде диоксана. Продукты **94** получены с высокими выходами (70-92%).



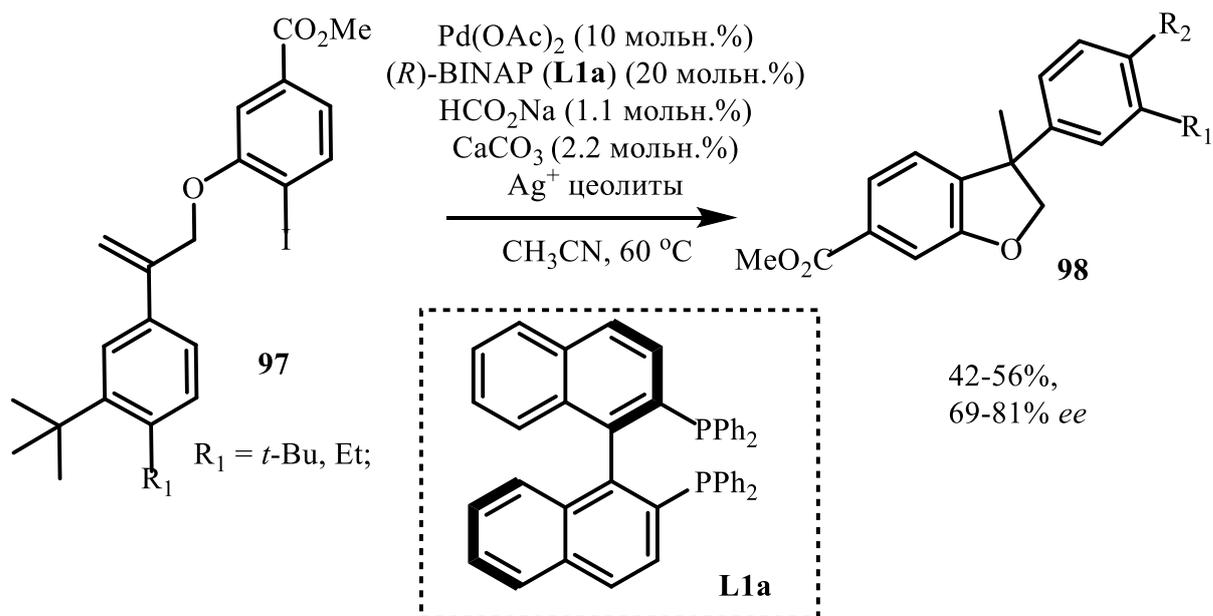
$\text{R}^1 = \text{H, Br, Ph}; \text{R}^2 = \text{H, Br, F, Cl, CN, NO}_2, \text{CF}_3, \text{Me, OMe, OEt};$ 70-92%

Исследована восстановительная реакция Хека при катализе комплексом никеля. Производные дибензо[с,ф]оксоцина **96** были получены с хорошими выходами при циклизации эфиров **95** в присутствии $\text{Ni(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ [80].

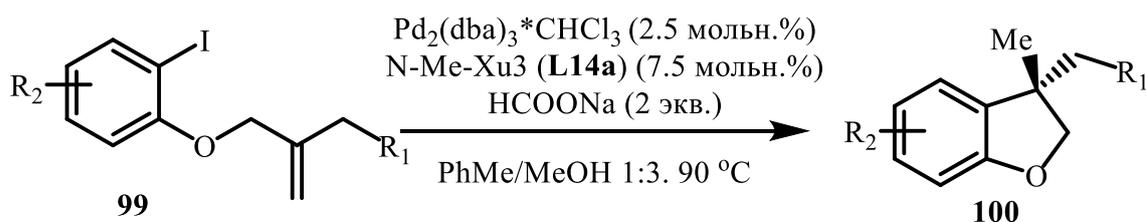


$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{SiMe}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{H, OMe};$ 62-76%

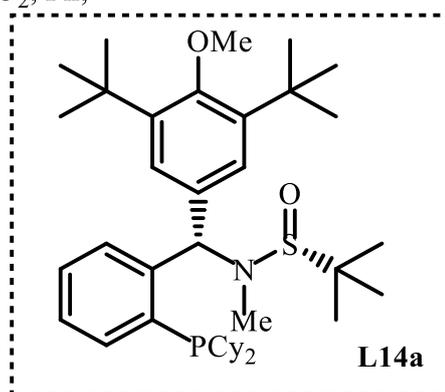
В 1998 г. Diaz и соавторы сообщили об «асимметрическом варианте» восстановительной реакции Хека. Производные дигидробензофурана **98** получены в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂ / (R)-BINAP (**L1a**) с хорошими энантиомерными избытками (69-81% *ee*). С целью увеличения энантиоселективности реакции добавляли соли серебра, нанесенные на цеолиты, которые способствуют протеканию реакции по катионному механизму [81].



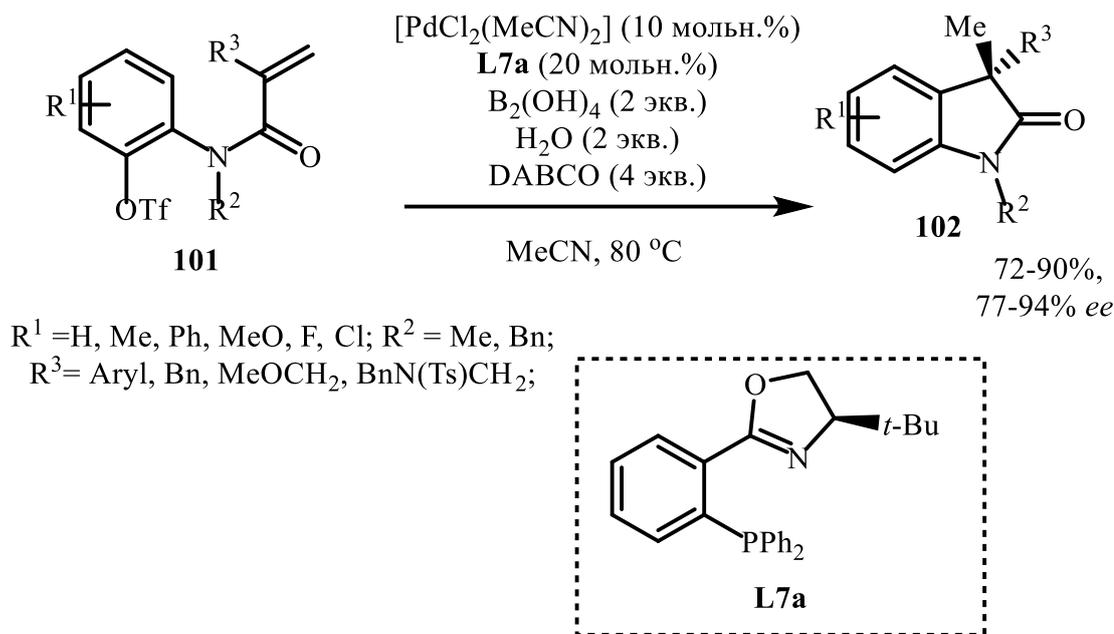
Каталитическая система Pd₂(dba)₃·CHCl₃ / N-Me-Xu3 (**L14a**) позволяет получить производные дигидробензофурана **100** с энантиомерными избытками 88-95% [82].



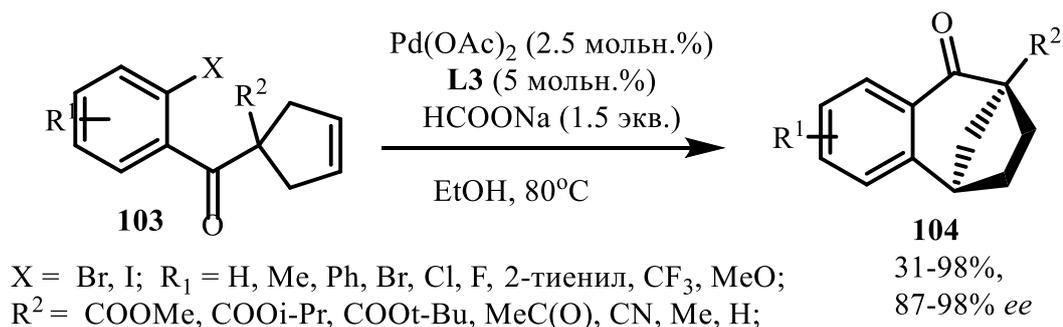
$\text{R}_1 = \text{Ph, 4-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{Me, Et, нафтил-1, нафтил-2}$;
 $\text{R}_2 = \text{Me, } t\text{-Bu, F, Cl, NO}_2, \text{Ph}$;

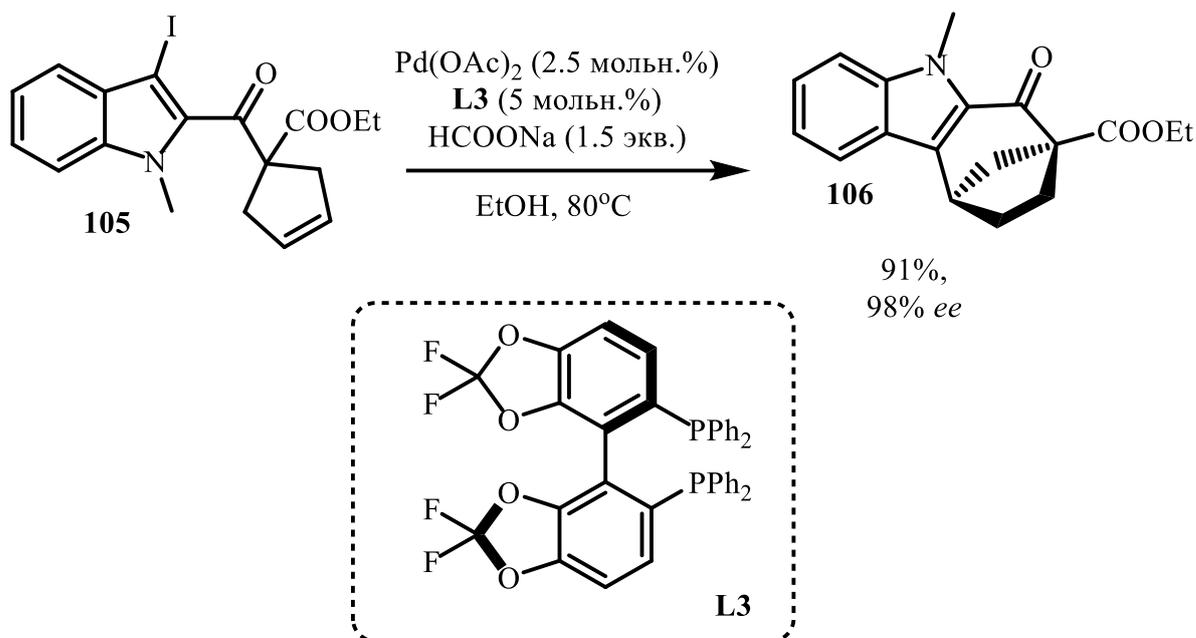


3,3-Дизамещенные оксидолы **102** были получены с высокими энантиомерными избытками в результате восстановительной реакции Хека *N*-арилакриламидов **101**. В данной работе был проведен скрининг лигандов. Наиболее высокой энантиоселективности удалось достичь при использовании хирального фосфин-оксазолинового лиганда *t*-BuPHOX (**L7a**). В качестве восстановителя использовали систему $B_2(OH)_4/H_2O$ [83].

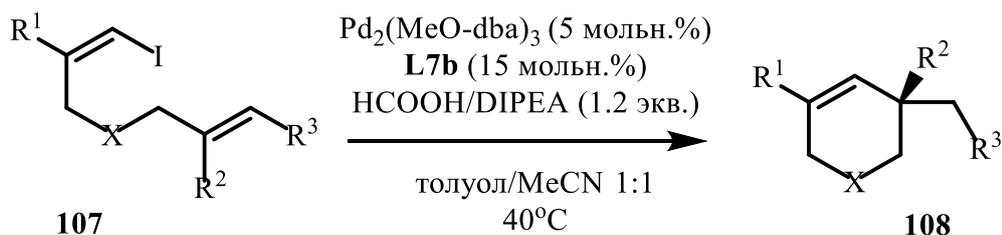


В 2019 году Yuan и коллеги реализовали уникальную восстановительную реакцию Хека на примере субстратов **103**, **105**, содержащих водороды в β -положении к двойной связи. Был получен ряд аннелированных бицикло[3.2.1]октанов **104**, **106** с высокими энантиомерными избытками (87-98% *ee*) в присутствии каталитической системы $Pd(OAc)_2 / (R)$ -DIFLUORPHOS **L3**. Разработанный подход демонстрирует хорошую толерантность к функциональным группам. Снижение выхода из-за стерических затруднений наблюдается при наличии метильной группы в 3-положении бензольного кольца субстрата **103** [84].



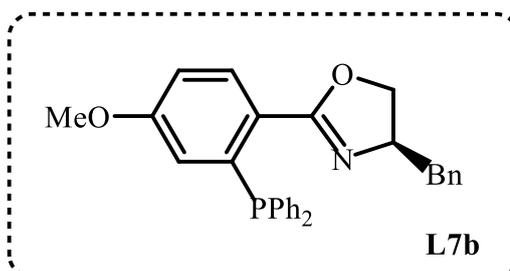


В 2017 году Ноу и соавторы сообщили о методе внутримолекулярной восстановительной циклизации Хека диенов **107** с использованием каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{MeO-dba})_3$ / (*S*)-*p*-MeO-BnPHOX **L7b**. Предложенный метод позволяет получить нерацемические производные тетрагидропиридина **108** (X=NTs) с высокими энантиомерными избытками (71-98% *ee*). В случае эфиров **108** (X=O, 53-63% *ee*) и малонатов **108** (X = C(COOMe)₂, 8% *ee*) наблюдалось снижение энантиоселективности реакции. Авторы работы объясняют, что атомы азота образуют координационные связи с палладием, что способствует получению продукта с большим энантиомерным избытком [85].

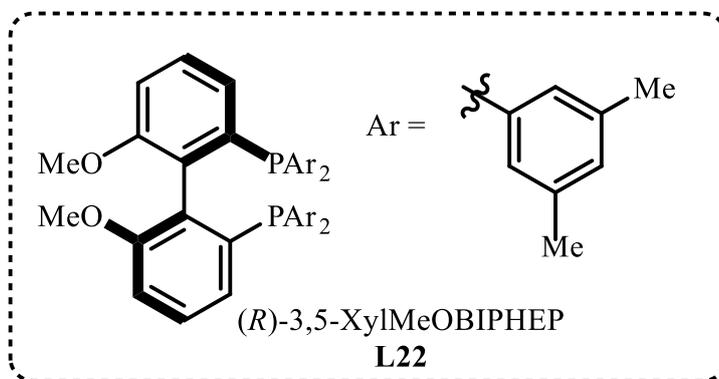
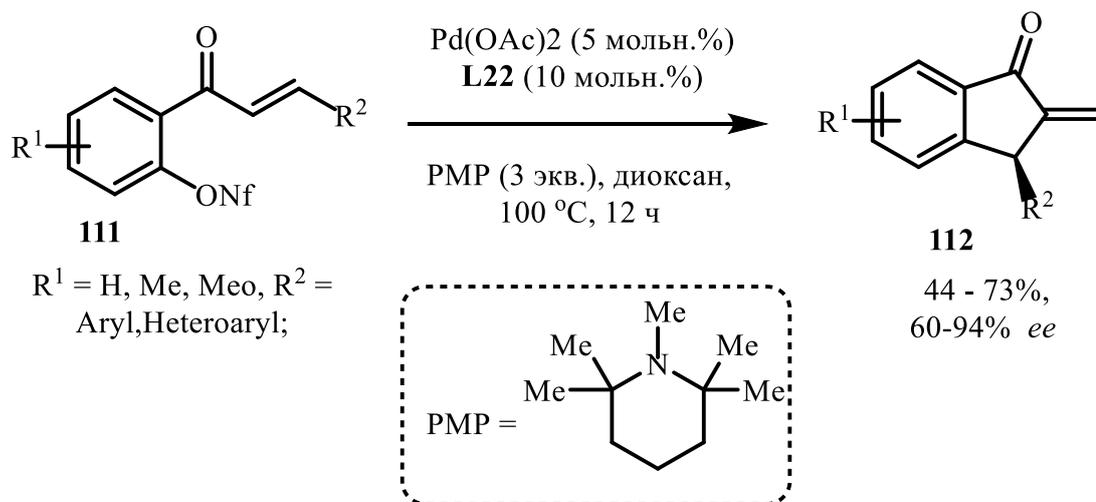
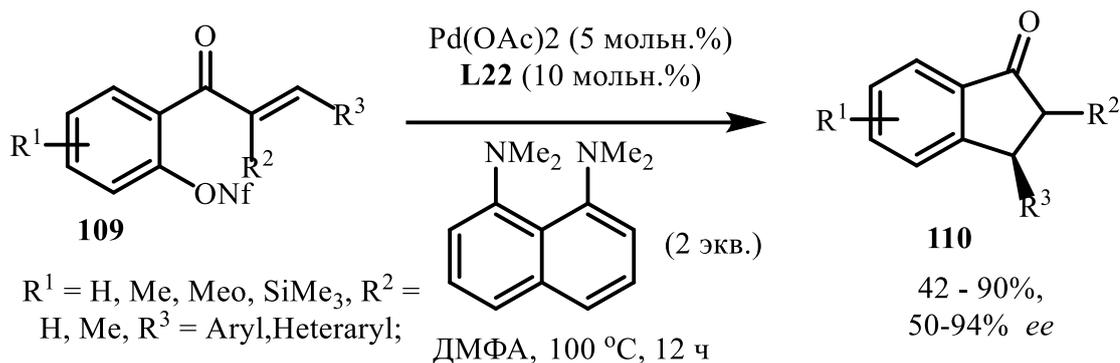


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Et}, \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Bu}, i\text{-Bu}, \text{Ph}, \text{Bn}$,
 (индол-1-ил)метил, $\text{Bu}_3\text{SiOCH}_2$, $\text{Bu}_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2$;
 $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Aryl}$, тиофен-2-ил; X = NTs, O, C(COOMe)₂;

60-92%,
8-98% *ee*

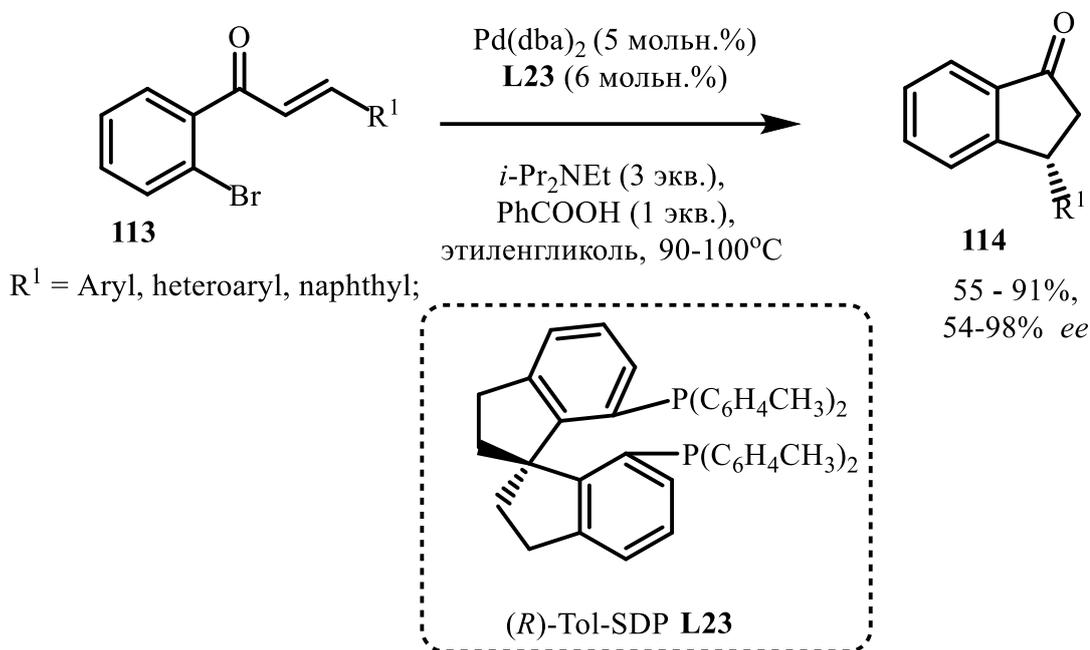


В 2007 г. Buchwald и соавторы сообщили о методе получения нерацемических 3-замещенных инданонов **110** путем проведения восстановительной реакции Хека. В данной работе был проведен скрининг лигандов. Наилучшие выходы и энантиомерные избытки продуктов **110** достигаются при использовании каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*R*)-3,5-XylMeOBIPHEP **L22**. Стоит отметить, что при проведении реакции в присутствии 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина образуются α-метилинданоны **112** [86].

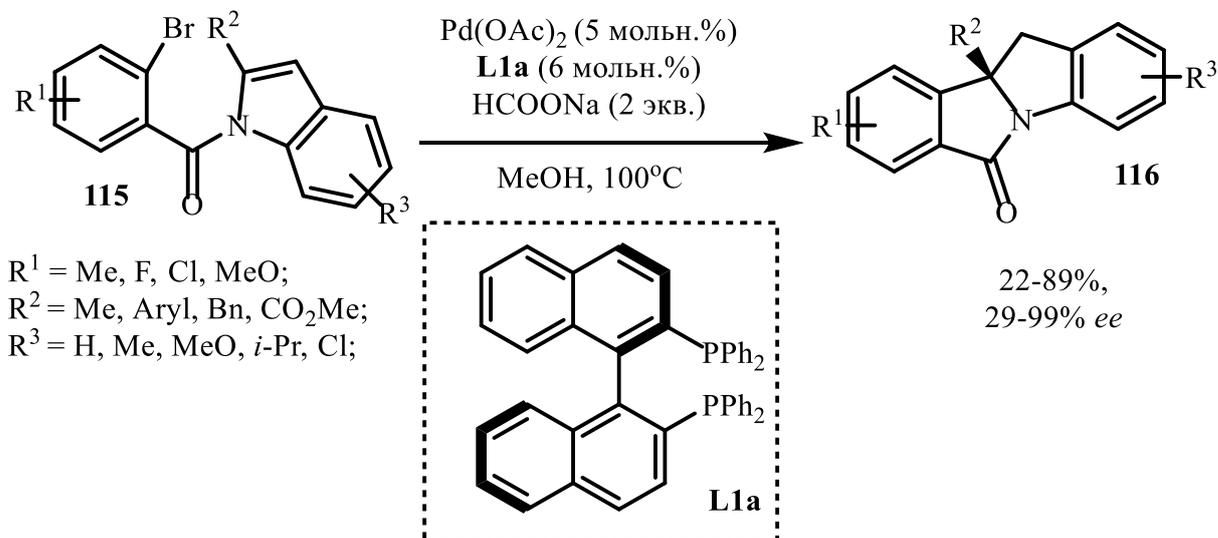


Проведение внутримолекулярной циклизации *o*-бромзамещенного халкона **113** в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂ / (*R*)-Tol-SDP **L23** способствует

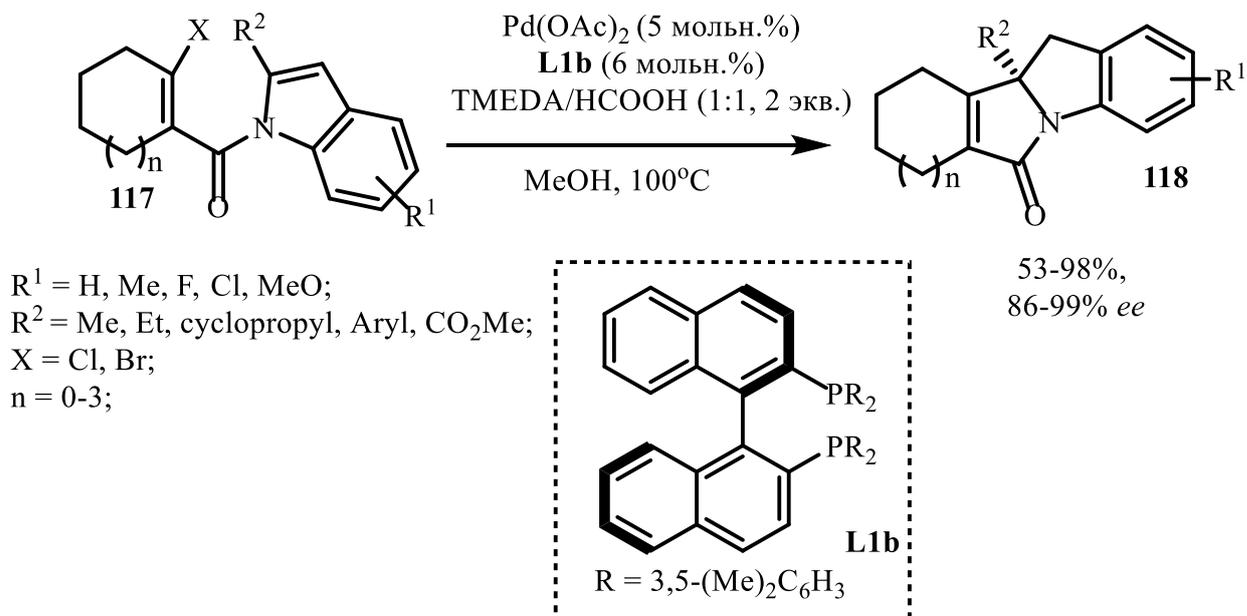
получению 3-замещенных инданонов **114** с выходами 55-91% и энантиомерными избытками 54-98% *ee* [87].



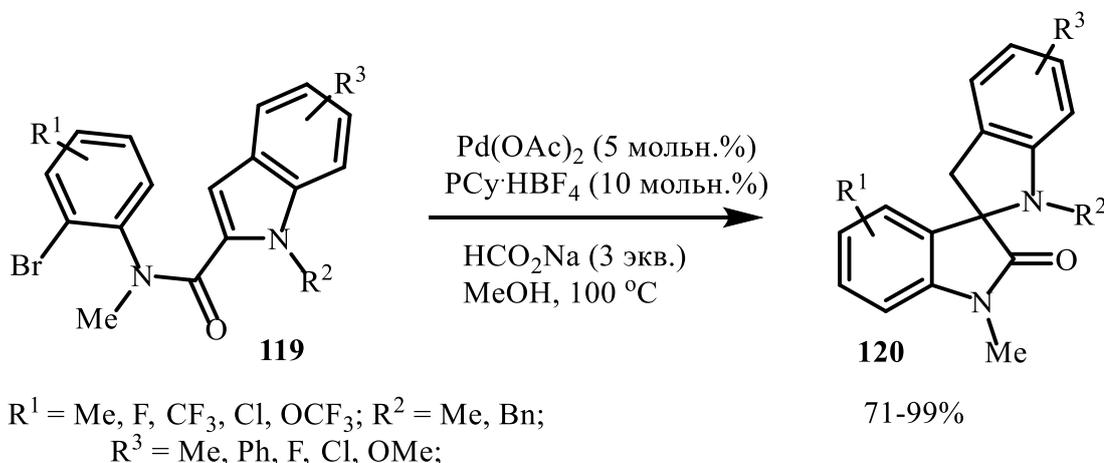
Изучен ряд процессов восстановительной реакции Хека, сопровождающихся деароматизацией, причем катализаторами таких реакций могут выступать как комплексы Pd(0), так и Ni(0). Восстановительная реакция Хека была успешно использована в синтезе аннелированных полициклических соединений. Разработана высокоэнантиоселективная внутримолекулярная циклизация индолов **115** в присутствии комплекса палладия. Ряд нерацемических полициклических соединений **116** получен с энантиомерными избытками 94-99%. Энантиоселективность резко снижается (29% *ee*) в случае 2-бром-3-метилбензоильного заместителя из-за стерических затруднений [88].



Позже данную методику усовершенствовали и применили для циклизации *N*-ацилированных индолов **117**, содержащих 2-бромциклоакенильный фрагмент вместо ароматического. На примере субстрата **117** с метильным заместителем в 3-положении исследовали влияние уходящей группы на выход и энантиомерный избыток продукта **118**. Использование хлорпроизводного **117** привело к незначительному снижению выхода продукта **118**, при этом энантиоселективность реакции сохранялась [89].

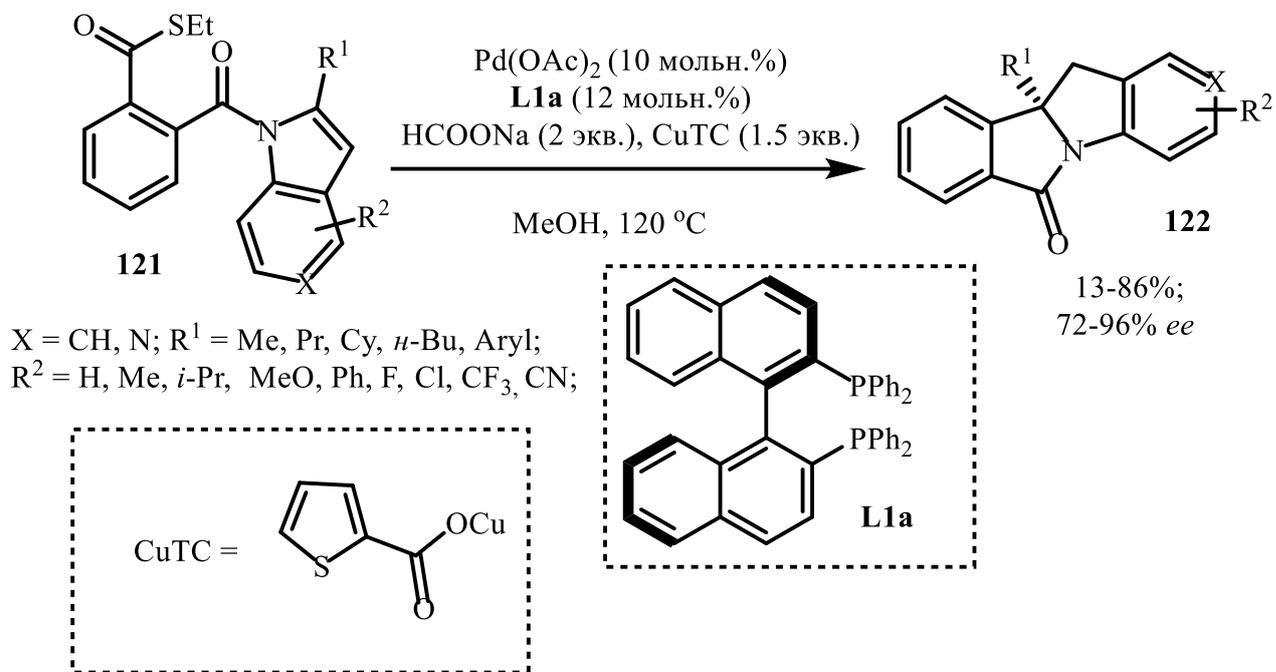


Ряд спирооксиндолов **120** получен циклизацией амидов **119** в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PCy}_3\text{HBF}_4$. Продукты **120** удалось выделить с высокими выходами (71-99%). Стоит отметить, что замена формиата натрия на ацетат натрия приводит к получению продукта прямого C3-ариллирования – производного [2,3-*b*]хинолина [90].



Реакции, подобные восстановительной реакции Хека, могут происходить не только с разрывом связи углерод-галоген, но и углерод-сера с последующим

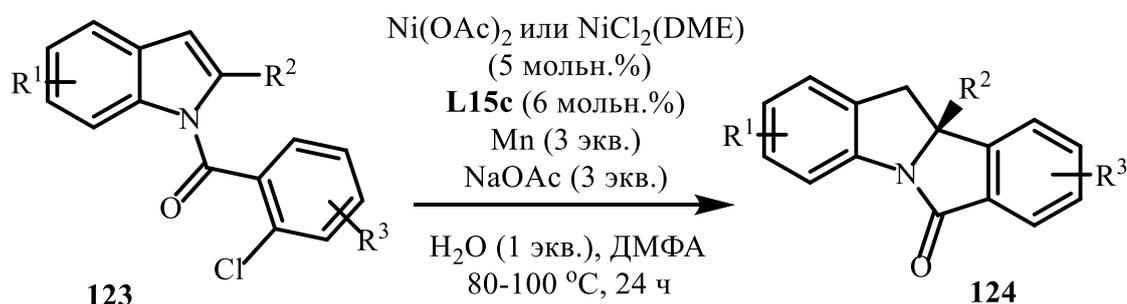
декарбонилированием. В 2021 году Нан и соавторы сообщили об асимметрической внутримолекулярной циклизации производных тиоэфиров **121** в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*R*)-BINAP. Продукты **122** получены с высокими энантиомерными избытками (88-96% *ee*). Энантиомерный избыток снижается до 72% при циклизации 2-бутил-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина **122** [91].



Комплексы на основе палладия широко используются в восстановительных реакциях Хека. С точки зрения реакционной способности катализаторы на основе Ni⁰ могут иметь некоторые преимущества перед катализаторами Pd⁰ в этой области. Примеры успешного использования комплексов Ni в качестве катализаторов внутримолекулярной асимметрической реакции Хека уже рассматривались в предыдущей главе. Существенным обстоятельством, ограничивающим применение этих комплексов, является то, что элиминирование β-водорода в алкил-Ni интермедиатах обычно значительно сложнее, чем в аналогичных алкил-Pd интермедиатах; в частности, энергетический барьер вращения связи Ni–C с образованием гидридного комплекса для Ni обычно значительно выше, чем для Pd [18]. Однако это же обстоятельство делает комплексы Ni перспективными катализаторами восстановительной реакции Хека, поскольку скорости реакций окислительного присоединения и внедрения Ni и Pd сопоставимы. Более того, окислительное присоединение обычно более доступных арилхлоридов в случае Ni⁰ протекает значительно легче, чем в случае Pd⁰. Вторым фактором, ограничивающим практическое использование комплексов Ni⁰ в катализе,

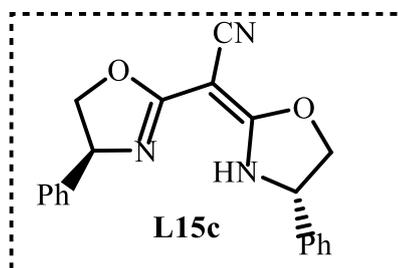
является их очень высокая чувствительность к воздуху. Эта задача была успешно решена за счет использования каталитических комплексов, генерируемых *in situ* из прекатализаторов Ni(II) в сочетании с восстановителями, среди которых наиболее эффективным оказался марганец.

В 2017 году Zhou и его коллеги осуществили внутримолекулярную циклизацию арилхлоридов **123** в условиях катализа комплексом никеля, полученным из Ni(OAc)₂ или NiCl₂(DME) и семикорринового лиганда **L15c** в присутствии порошка марганца в качестве восстановителя. В ходе реакции образуются продукты **124** с высокими энантиомерными избытками (80-99% *ee*) [92].

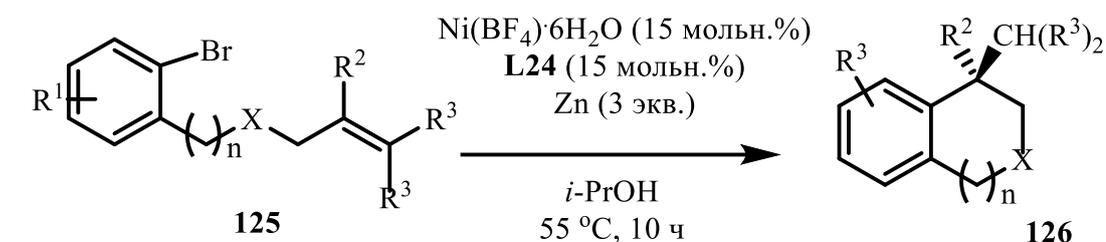


$R^1 = \text{H, Me, MeO, F}$; $R^2 = \text{Me, CH(Me)}_2, \text{COOEt, CH}_2\text{Ph, (CH}_2)_2\text{Ph, Aryl}$; $R^3 = \text{H, OMe}$;

48-93%,
80-99% *ee*

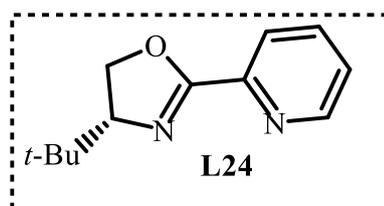


Производные индана, дигидробензофурана и индолина **126** ($X = \text{CH}_2, \text{O, NTs}$, $n = 0$) были получены внутримолекулярной циклизацией неактивированных алкенов **125** с высокими энантиомерными избытками (80-98% *ee*). Реакцию проводили в присутствии прекатализатора Ni(BF₄)₂·6H₂O и хирального лиганда **L24**. В представленных условиях энантиоселективность реакции получения производных тетрагидроизохинолина **126** ($X = \text{NTs}$, $n = 1$) снижается и энантиомерный избыток продукта составляет всего 44% [93].

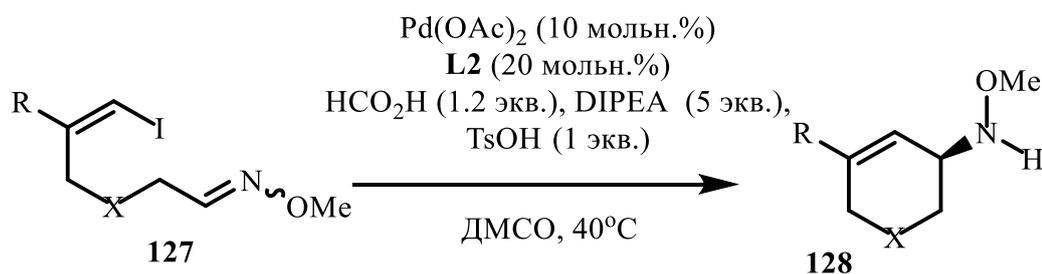


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{MeO}, \text{F}, \text{CF}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}; \text{D}$; $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_2\text{COOMe}$,
 $(\text{CH}_2)_2\text{OTs}$, $(\text{CH}_2)_2\text{OTBDPS}$, $(\text{CH}_2)_2\text{NHTS}$, Bn, Alkyl, Aryl;
 $n = 0, 1$; $\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NTs}$;

30-98 %,
 44-98 % ee

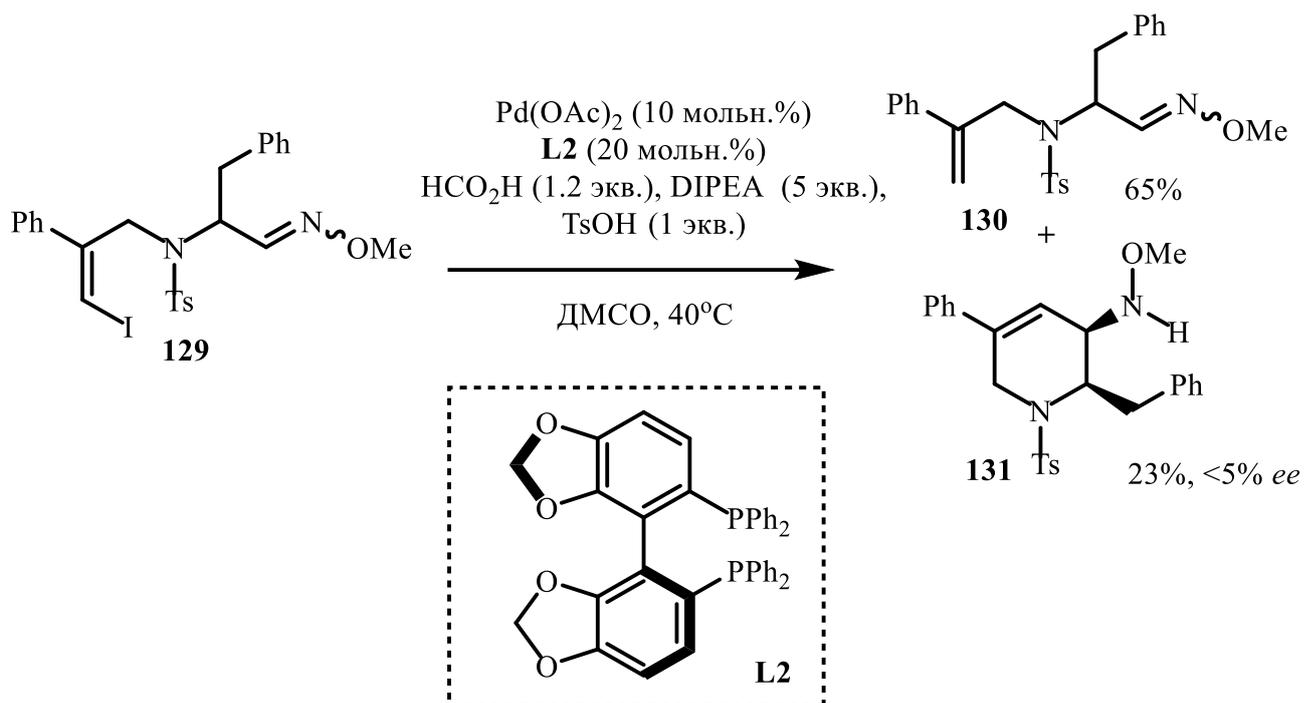


В работе [94] описан пример проведения реакции, подобной восстановительной реакции Хека, но с внедрением не по связи $\text{C}=\text{C}$, а по связи $\text{C}=\text{N}$. Внутримолекулярную циклизацию проводили на примере N -метоксииминов **127**. В качестве предкатализатора использовали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в сочетании с хиральным лигандом (S)-SEGPHOS **L2**. Таким образом были получены производные тетрагидропиридина ($\text{X} = \text{NTs}$) и дигидропирана ($\text{X} = \text{O}$) **128**. Снижение выхода продукта **128** (37%) происходит при наличии объемистого нафтильного заместителя. При этом энантиомерный избыток составил 99%. Важно отметить, что в случае субстрата **129** с бензильным заместителем в α -положении к иминогруппе образуется, главным образом, соединение **130** - формально продукт обмена иода на гидрид. Желаемый продукт **131** удалось получить с выходом 23% и энантиомерным избытком менее 5%.



$\text{X} = \text{NTs}, \text{O}$; $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Bu}, \text{Cy}$,
 $(\text{CH}_2)_2i\text{-Pr}$, $(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$, Aryl, нафтил-1;

37-98%,
 74-99% ee

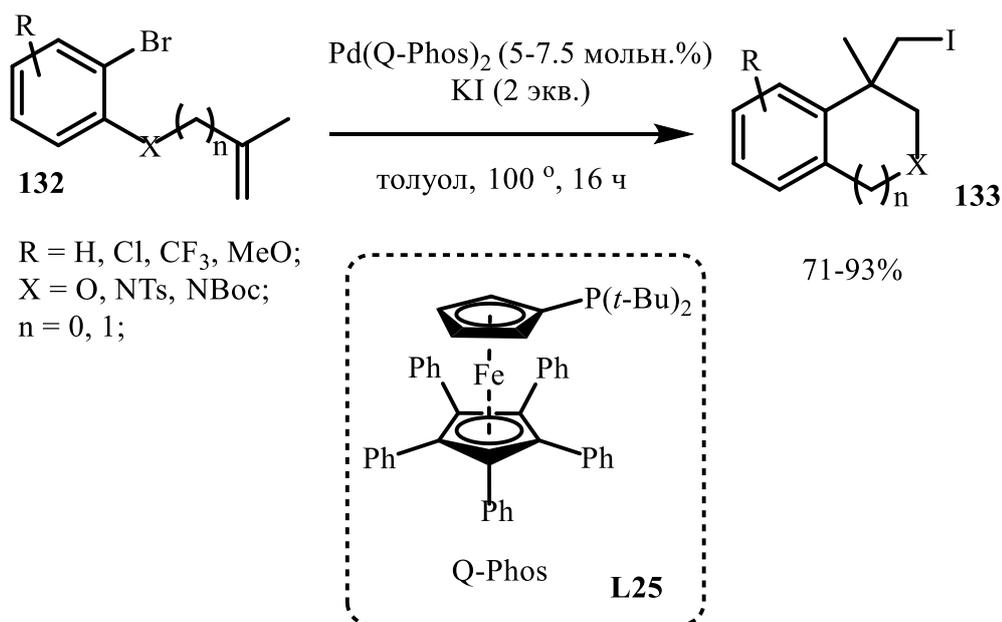


1.4 Каскадные превращения

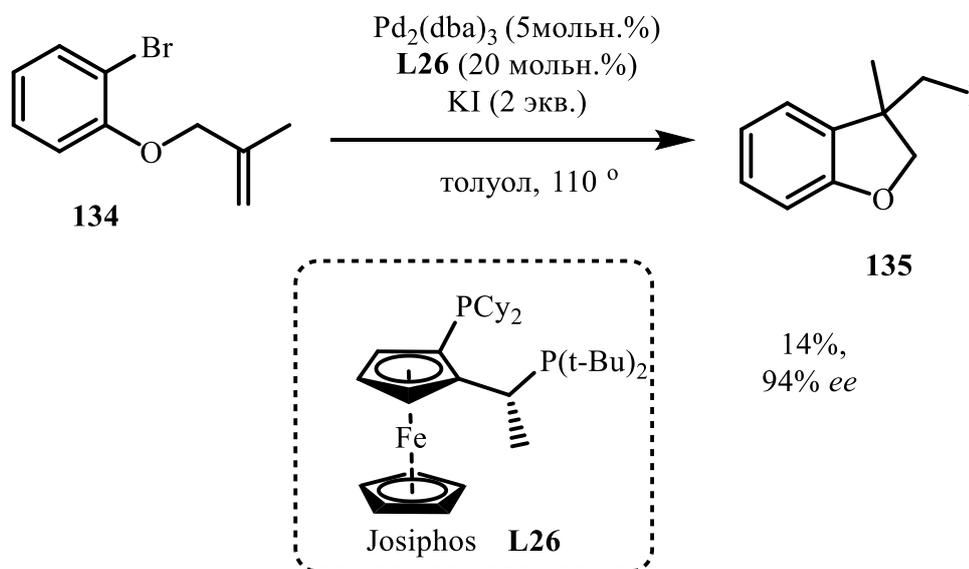
Каскадные реакции, катализируемые переходными металлами, на протяжении многих лет вызывают интерес химиков-синтетиков, поскольку имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными поэтапными методологиями, включая высокую атомную экономию, снижение стоимости и создание сложных структур из легкодоступных исходных веществ.

Современные исследования в этой области направлены на разработку методов получения карбо- и гетероциклических соединений с различными функциональными группами. Ряд разработанных палладий-катализируемых процессов, инициируемых внутримолекулярным карбометаллированием, позволяет синтезировать циклические продукты с галогенсодержащими заместителями. Такие соединения являются ценными строительными блоками в синтезе новых биологически активных соединений.

Иодзамещённые производные 2,3-дигидробензофурана, индолина и изохромана **133** получены путем внутримолекулярного карбогалогенирования в присутствии комплекса палладия $\text{Pd}(\text{Q-Phos})_2$ со стерически нагруженным монодентатным фосфиновым лигандом. В качестве источника иодид-аниона использовали KI. Продукты получены с высокими выходами (71-93%).

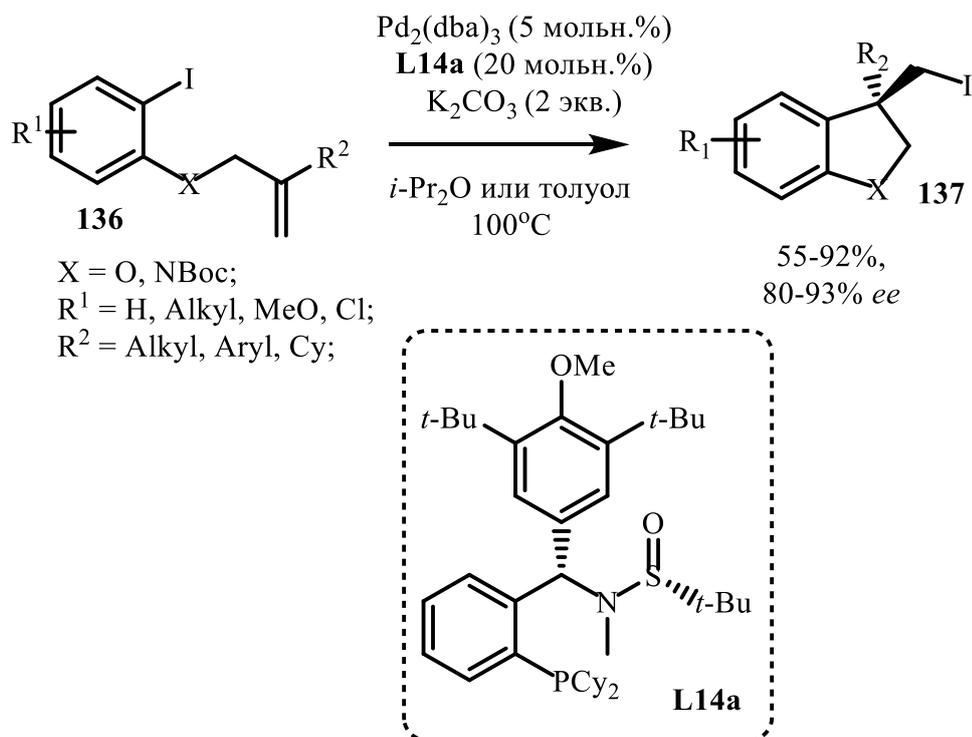


«Асимметрический вариант» реакции удалось осуществить на примере эфира **134** в присутствии предкатализатора Pd₂(dba)₃ и хирального лиганда Josiphos **L26**. Дигидробензофуран **135** получен с выходом 14% и энантиомерным избытком 94% [95].

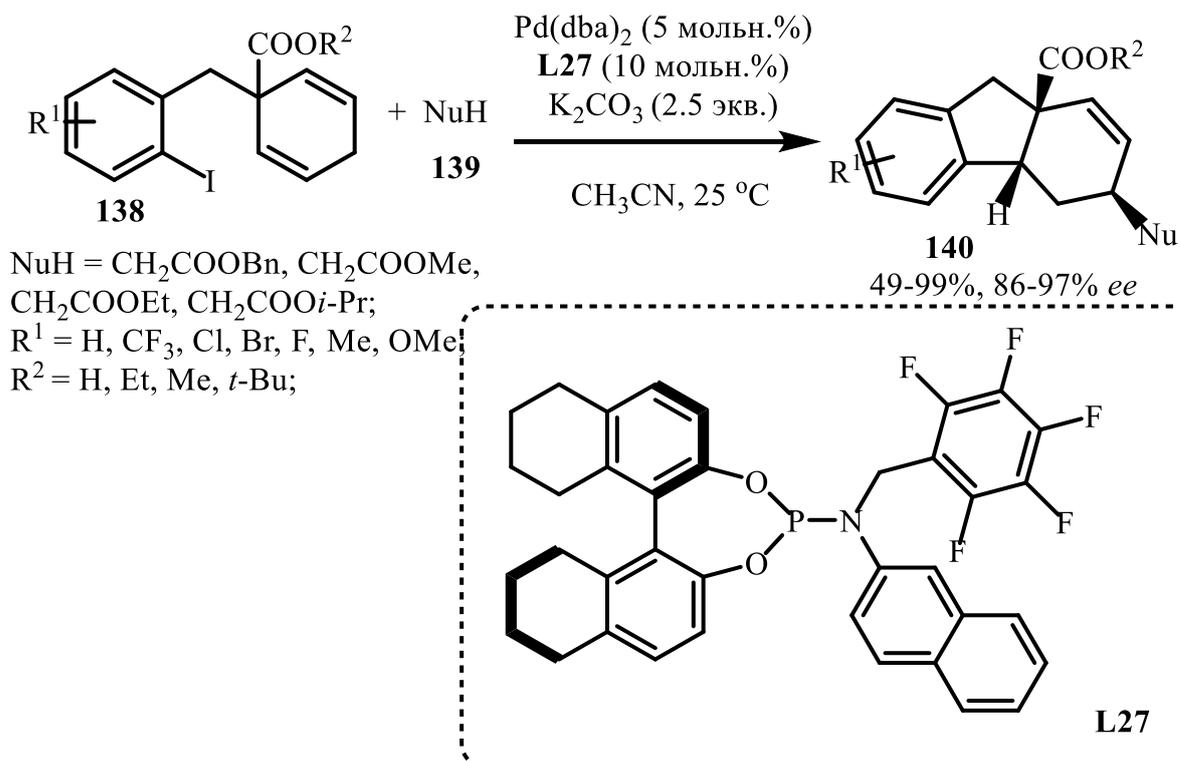


Кроме того, существуют методы прямого каталитического асимметрического карбоиодирования. Такие каталитические процессы включают восстановительное элиминирование C(sp³)-Hal от частиц C(sp³)-M(II)-Hal на заключительной стадии.

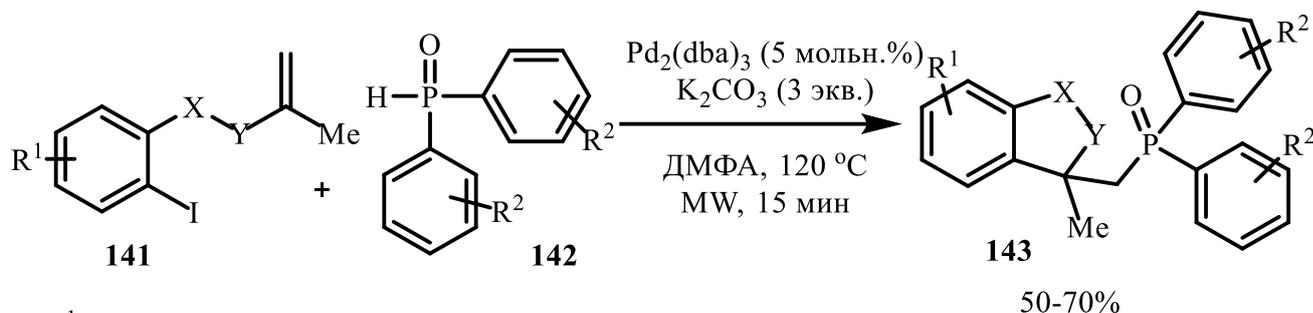
В 2019 г. Zhang и соавторы сообщили об асимметрическом внутримолекулярном карбоиодировании соединения **136** в присутствии каталитической системы Pd₂(dba)₃ / **L14a**. Данный метод позволяет получить нерацемические дигидробензофураны и индолины **137** с энантиомерными избытками 80-93% [96].



Известны реакции с другими нуклеофилами [97-98]. К примеру, Zhang и его коллеги сообщили о взаимодействии производных 2,5-циклогексадиенилзамещенных арилиодидов **138** с малонатами в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂ / **L27**. Производные тетрагидрофлуорена **140**, содержащие три стереоцентра, получены с высокими энантиомерными избытками [99]. Стоит отметить, что реакция диастереоселективная.



В работе [100] описана внутримолекулярная реакция Хека с последующим межмолекулярным фосфорилированием в «безлигандных» условиях с получением фосфорсодержащих гетероциклических соединений **143**. Реакцию проводили в условиях микроволнового излучения с использованием в качестве катализатора $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Производные дигидробензофурана, индолина и оксиндола **143** получены с хорошими выходами.



$\text{R}^1 = \text{H, Me, Et, } t\text{-Bu, Ph, F, Cl, Br}$;

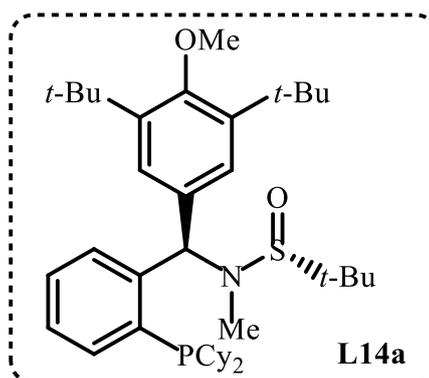
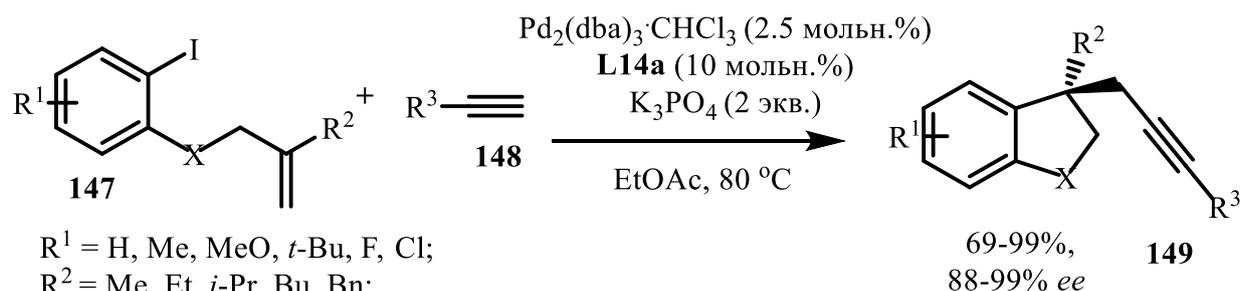
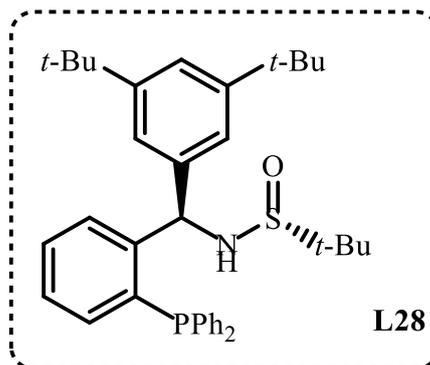
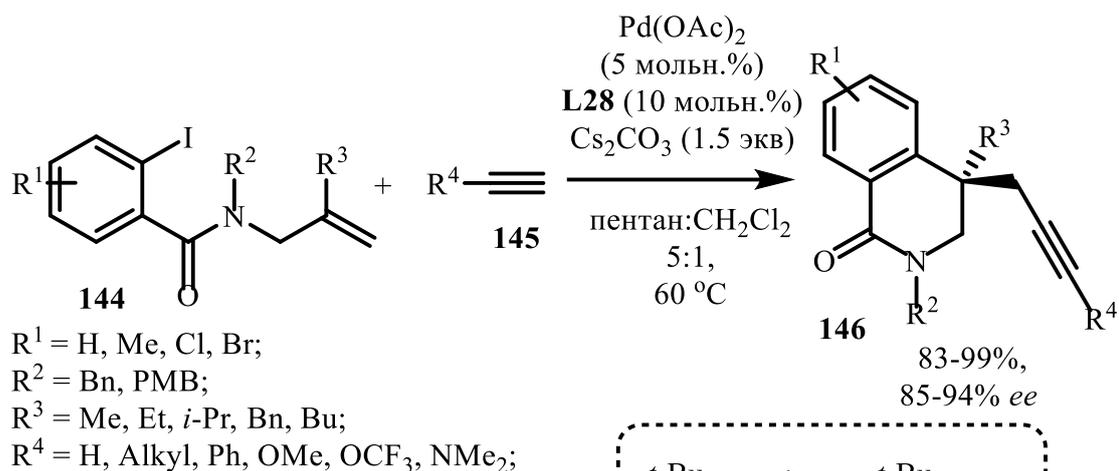
$\text{R}^2 = \text{H, Me}$;

$\text{X} = \text{O, NMe, NBn}$;

$\text{Y} = \text{CH}_2, \text{C=O}$;

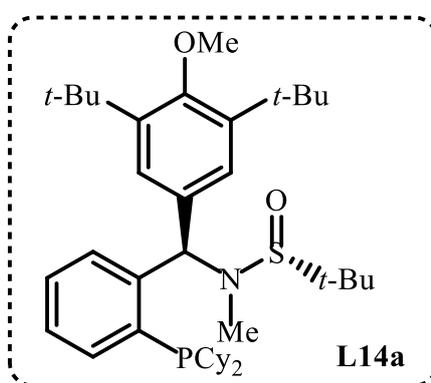
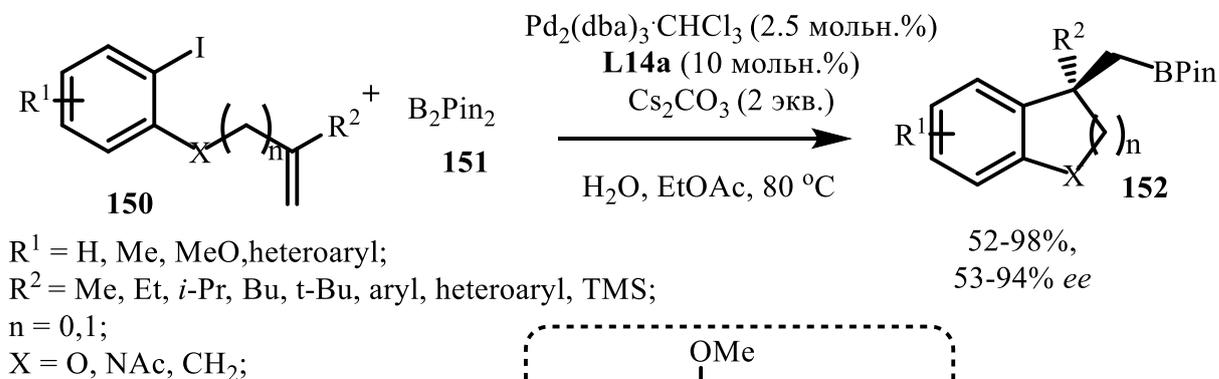
Сочетание реакции Хека с последующей реакцией Соногашира в одно синтетическое превращение является эффективным подходом к получению алкинилзамещенных гетероциклов. В последние годы данное направление интенсивно развивается [101-103].

Алкинилзамещенные дигидроизохинолиноны **146** получены с высокими выходами и энантиомерными избытками при взаимодействии субстрата **144** с алкинами **145** в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{L28}$. Кроме того, описан метод получения алкинилзамещенных производных дигидробензофурана и индолина **149** с использованием в качестве предкатализатора $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ и хирального лиганда **L14a** [104].



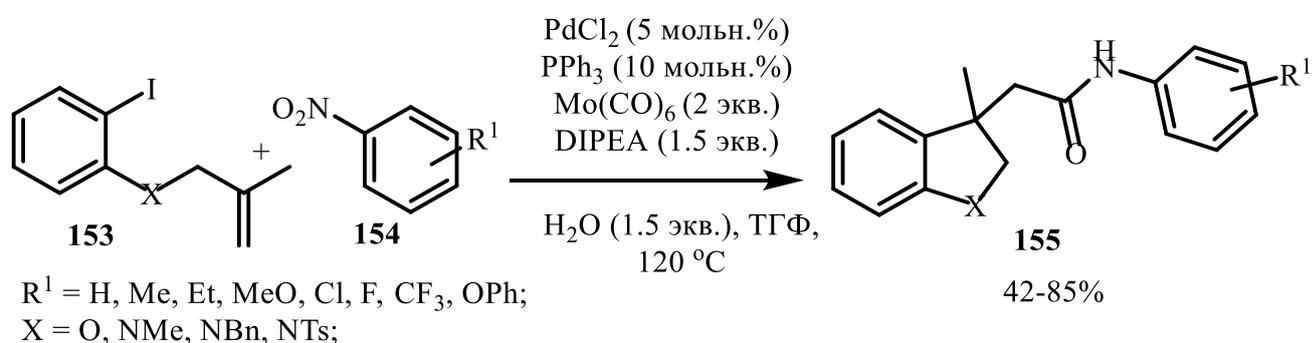
Интерес ученых к изучению реакции Хека с последующим введением фрагмента бора значительно возрос в последнее время. Это подтверждается рядом публикаций [105-108]. К примеру, в 2022 Zhang и его коллеги сообщили о методе получения энантиомерно обогащенных борзамещенных производных дигидробензофурана, хромана, индана и индолина **152**. Разработанный подход демонстрирует хорошую толерантность к функциональным группам. В данном методе используется

каталитическая система $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ / **L14a**. Продукты **152** получены с хорошими выходами (52-98%) и высокими энантиомерными избытками (82-94% *ee*). Энантиоселективность реакции снижается при получении производного индолина, энантиомерный избыток продукта составил 53% *ee* [109].

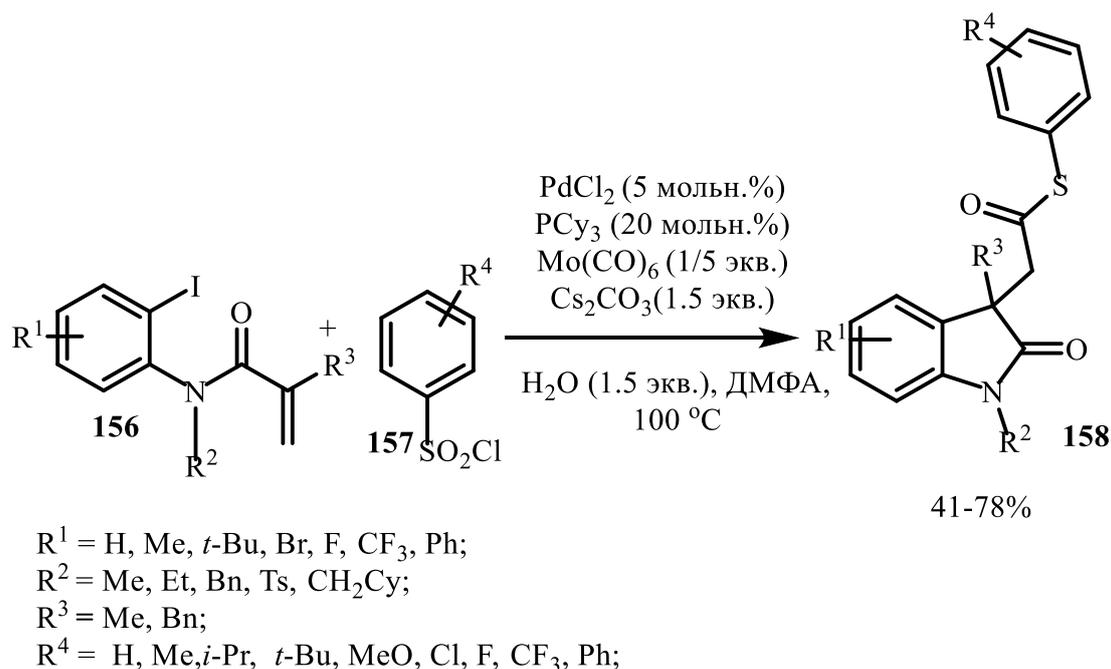


Каскадные превращения Хека / карбонилирования являются удобным способом получения полициклических и гетероциклических карбонилсодержащих соединений. В качестве источника CO в этой реакции используются карбонилы металлов, арилформиаты; в ряде случаев используется и сам оксид углерода. Первоначально происходит окислительное присоединение / карбопалладирование, которое приводит к образованию активных форм алкилпалладия. Координация CO с палладием приводит к образованию карбонильного комплекса, который подвергается последующему внедрению CO. Ацильный комплекс типа $\text{RC}(\text{O})\text{PdX}$ вступает в реакцию замещения с нуклеофилом с образованием интермедиата $\text{RC}(\text{O})\text{PdNu}$. Последующее восстановительное элиминирование $\text{RC}(\text{O})\text{Nu}$ приводит к образованию продукта и регенерации катализатора $\text{Pd}(0)$. Существуют два возможных маршрута этого типа каскадных превращений. При эндо-карбонилировании выполняется последовательность окислительное присоединение/внедрение CO/внедрение олефинового фрагмента. Этот путь приводит к циклическим кетонам. При экзо-карбонилировании внедрение CO происходит после миграционного внедрения двойной связи.

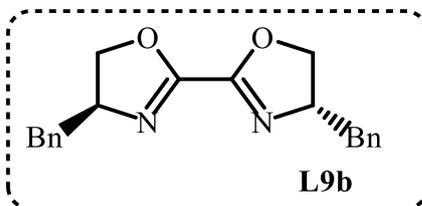
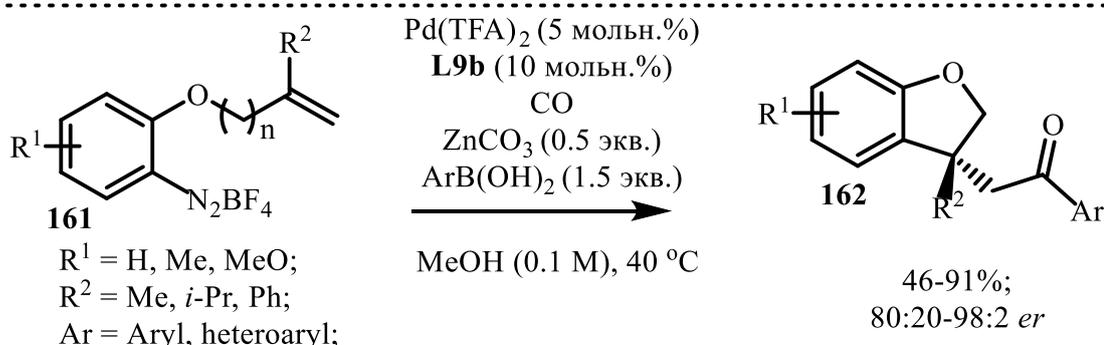
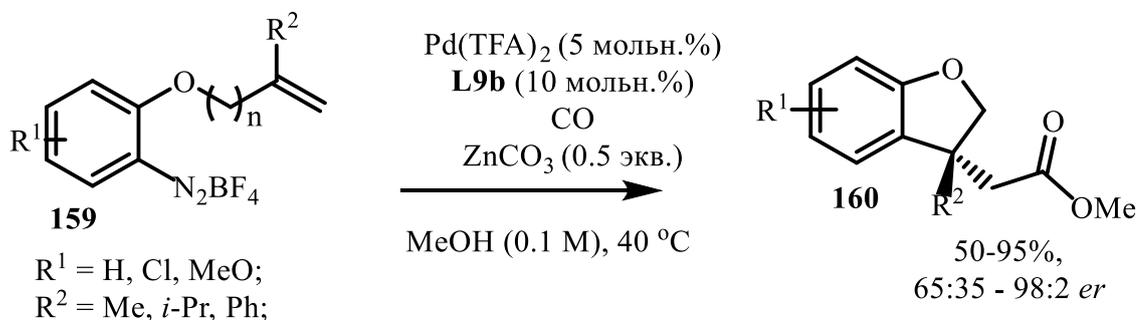
Палладий-катализируемая реакция Хека / аминокарбонилирования соединения **153** с нитроаренами **154** в присутствии каталитической системы PdCl₂ / PPh₃ приводит к образованию карбамоилзамещенных дигидробензофуранов и индолинов **155**. В качестве источника СО использовали Mo(CO)₆. Электронные свойства заместителей в нитроаренах **154** повлияли на выход этой реакции. Нитроарены с электронодонорными заместителями показали лучшую реакционную способность и дали более высокие выходы продукта **155** по сравнению с нитроаренами с электроноакцепторными заместителями. Стерические эффекты заместителей в нитропроизводных **152** также влияют на выходы продуктов этой реакции. Выходы продукта **155** при использовании *орто*-замещенных нитробензолов ниже, чем с *мета*- и *пара*-замещенными [110].



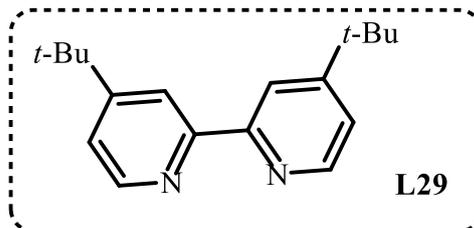
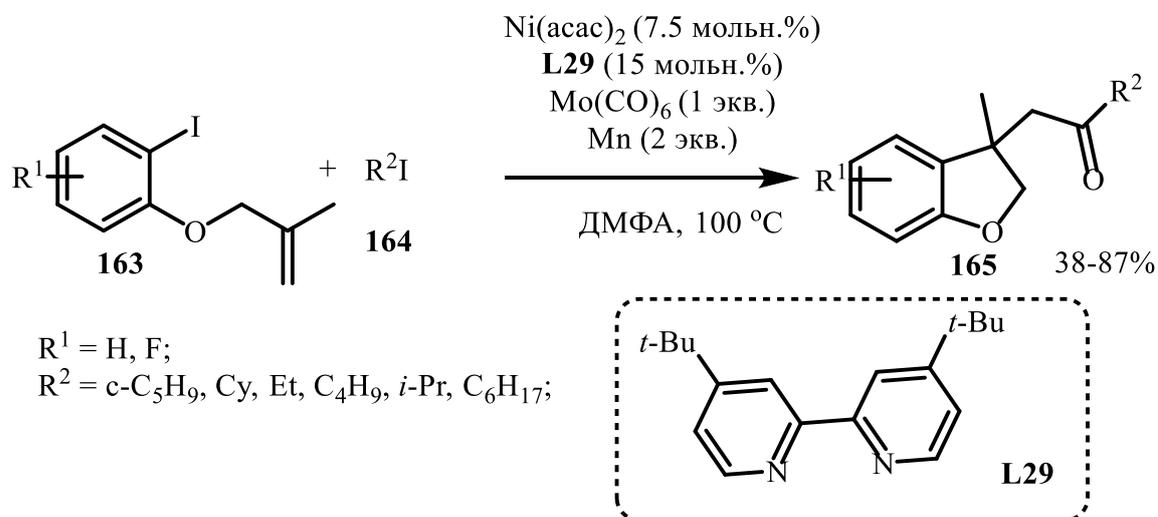
В работе [111] описан удобный способ получения ариловых эфиров 2-(2-оксоиндолин-3-ил)тиоуксусной кислоты **158** с помощью внутримолекулярной циклизации Хека амидов **156** с Mo(CO)₆ и сульфонилхлоридами **157**.



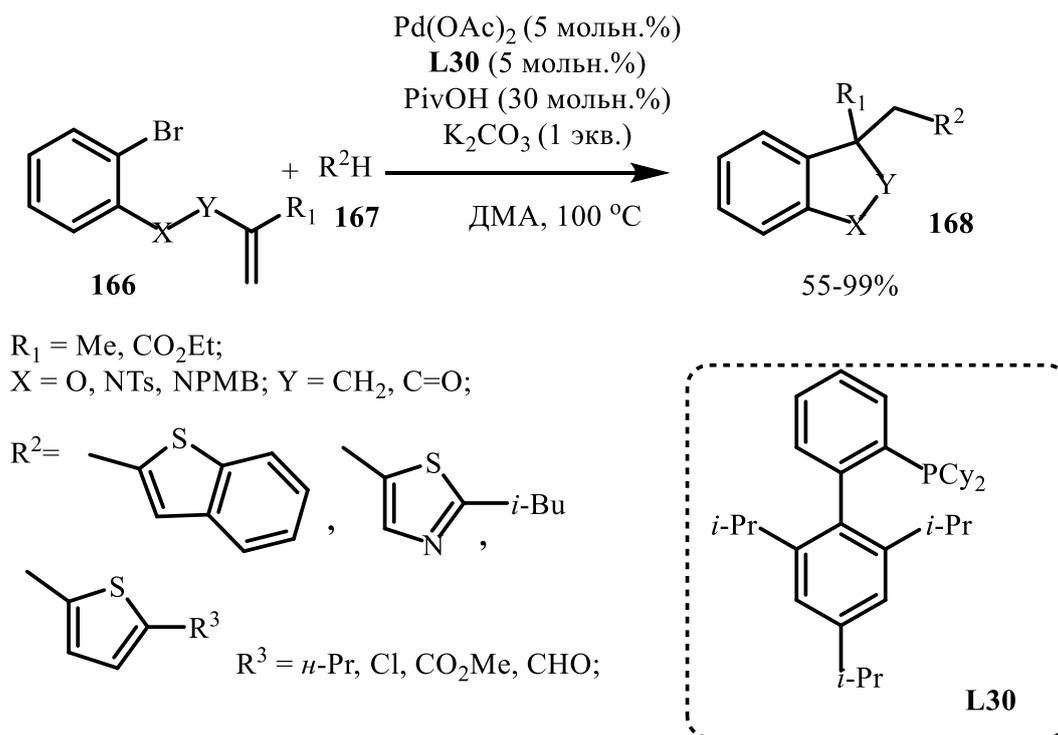
В похожей работе производные дигидробензофурана **160**, **162** были получены путем каскадной реакции Хека-Мацуда/карбонилирования/алкоксилирования и Хека-Мацуда/карбонилирования/Сузуки с участием солей диазония **161**. В качестве катализатора использовали Pd(TFA)₂ в сочетании с хиральным лигандом **L9b** [112].



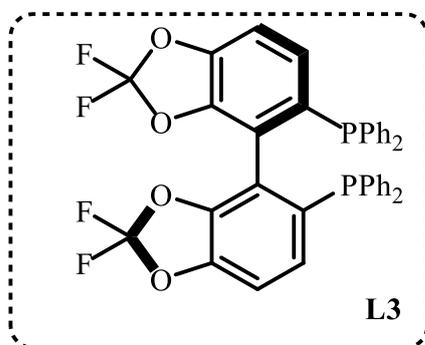
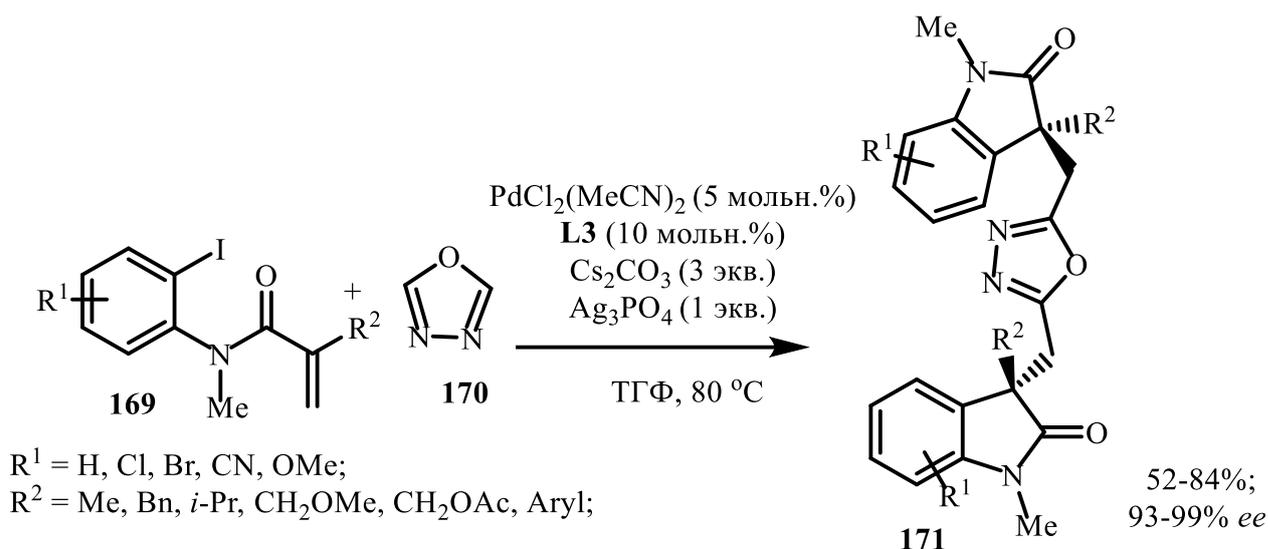
Wu и коллеги сообщили о никель-катализируемом синтезе дигидробензофуранов **165** в присутствии каталитической системы Ni(асас)₂ / **L29** [113].



Еще одним интересным и активно развивающимся направлением является каскадная реакция Хека / гетероарилирования. В 2009 г была разработана реакция, катализируемая комплексами палладия, которая позволяет получить широкий круг производных дигидробензофурана, индолина и оксиндола **168** с различными гетероциклическими заместителями. В этих каскадных превращениях используют многообразные серосодержащие гетероциклы **167**, такие как тиазолы, тиофены и бензотиофен [114].



Zhu и его коллеги сообщили о двойной асимметрической реакции Хека / гетероарилирования *N*-арилакриламидов **169** с оксадиазолом **170**. Продукты **171** получены с хорошими выходами и высокими энантиомерными избытками (93-99% *ee*) в присутствии каталитической системы $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2 / \mathbf{L3}$ [115].



Таким образом, восстановительная реакция Хека и каскадные превращения позволяют получить широкий спектр карбо- и гетероциклических соединений, в том числе энантиомерно обогащенных. Однако, зачастую приходится использовать каталитические системы со структурно сложными, синтетически малодоступными лигандами, чтобы обеспечить высокую энантиоселективность реакции. Поэтому поиск эффективных катализаторов и каталитических систем на основе более доступных лигандов является актуальной задачей. Успешное использование более дешевых комплексов никеля в качестве катализаторов данных реакций делает данное направление привлекательным. Кроме того, перспективным является поиск альтернативных более толерантных уходящих групп по сравнению с галогенами и трифлатами.

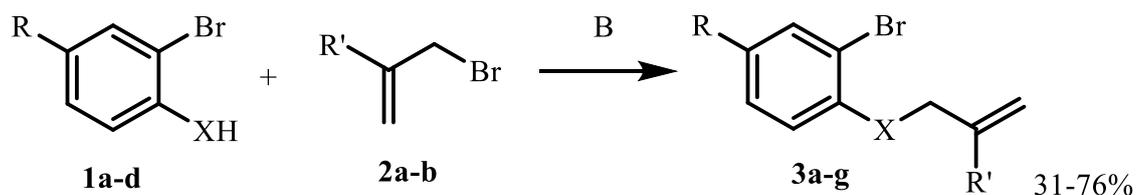
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

2.1 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 энантимерно обогащенных продуктов с четвертичным стереоцентром в гетеро- или карбоциклическом фрагменте. Анализ современного состояния исследований в этой области указывает на то, что, как правило, в качестве субстратов для восстановительной реакции Хека используются непредельные амины [72], амиды [73-78], кетоны [79, 84, 86, 87], простые эфиры [76, 80-82, 85, 93], оксимы [94], *N*-ацилзамещенные индолы [88-89, 91-92]. В нашей работе были получены субстраты как с активированной акцепторными или донорными заместителями двойной связью, так и с неактивированной.

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)адамантина **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)адамантина **2b** с 2-бром-4-метилфенолом **1d** в присутствии K₂CO₃ в среде ацетонитрила. Продукты **2f-g** получены с выходами 76% и 31% соответственно.

¹ Нумерация соединений в обсуждении результатов начинается с 1 и не совпадает с нумерацией в литературном обзоре.



(a) R = H, X = NTs;
 (b) R = H, X = NAc;
 (c) R = H, X = NBz;
 (d) R = Me, X = O

(a) R' = Ph;
 (b) R' = 1-Ad

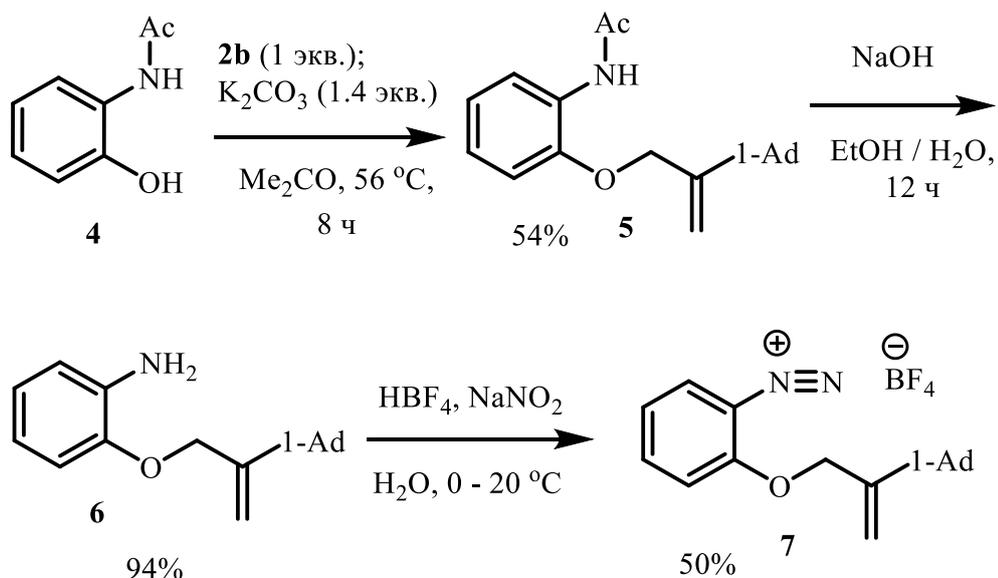
(a) R = H, R' = Ph, X = NAc;
 (b) R = H, R' = Ph, X = NBz;
 (c) R = H, R' = Ph, X = NTs;
 (d) R = H, R' = 1-Ad, X = NAc;
 (e) R = H, R' = 1-Ad, X = NTs;
 (f) R = Me, R' = Ph, X = O;
 (g) R = Me, R' = 1-Ad, X = O

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

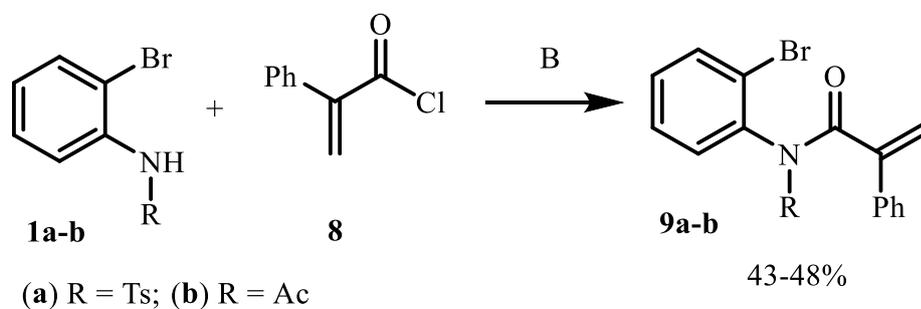
3c,e,g - K₂CO₃, MeCN, 82 °С, 8-36 ч; **3f** - K₂CO₃, ДМФА, 70 °С, 5 ч;

Соли диазония значительно легче вступают в реакцию окислительного присоединения, чем арилгалогениды. Поэтому соли диазония 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 ацетанилид **5** путем взаимодействия *N*-(2-гидроксифенил)ацетамида **4** с 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантаном **2b** в присутствии K₂CO₃ 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.

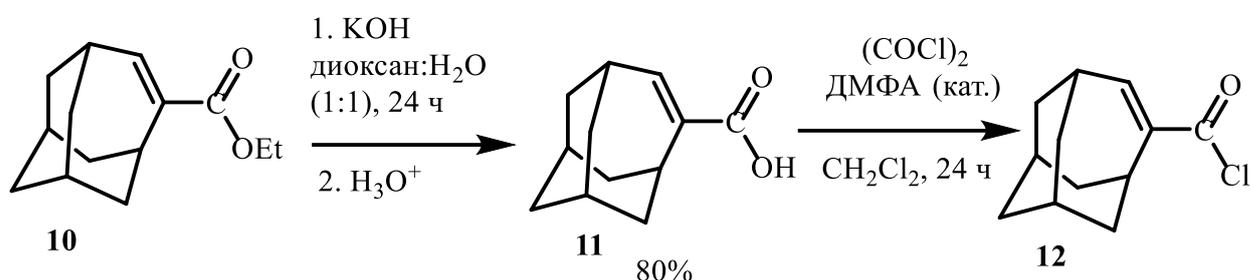


Условия реакции: **9a** - Et_3N , CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ C$, 12 ч;
9b - NaN , ТГФ, $25\text{ }^\circ C$, 12 ч

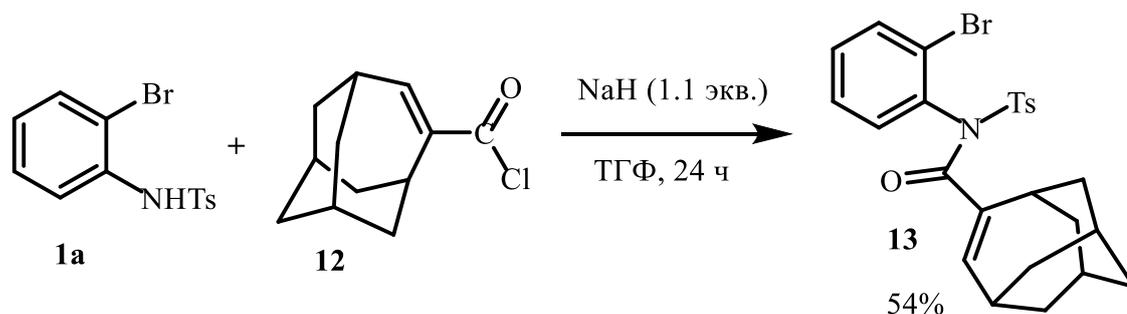
Полициклические соединения, сочетающие липофильные каркасные фрагменты и гетероциклические, представляют особый интерес для открытия новых лекарственных средств[116-123].

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**. Описанный

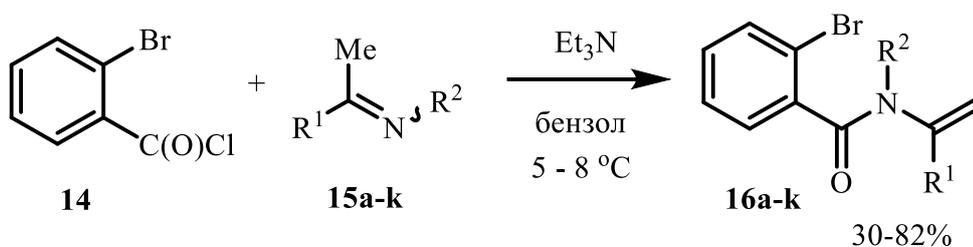
ранее эфир **10** [124] подвергли щелочному гидролизу в среде водного диоксана. В результате получали кислоту **11** с выходом 80%, из которой под действием оксалилхлорида и каталитического количества ДМФА образуется хлорангидрид **12**.



При взаимодействии тозиламида **1a** и хлорангидрида гомоадамантен-4-карбоновой кислоты **12** образуется амид **13** с выходом 54%. Восстановительная реакция Хека с участием эндоциклической двойной связи в каркасном фрагменте до настоящего времени не была изучена.



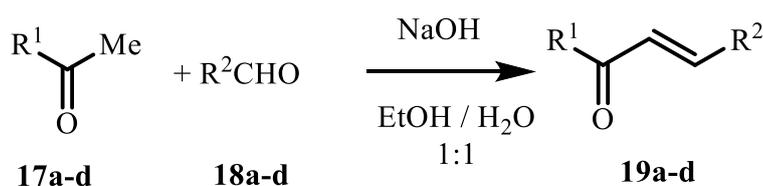
В качестве предшественников изоиндолин-1-онов использовали ненасыщенные енамиды **16a-k**. Производные изоиндолин-1-она проявляют противоопухолевые [125], антиангиогенные [126], седативные и обезболивающие свойства [127]. Енамиды **16a-k** получали взаимодействием хлорангидрида *o*-бромбензойной кислоты **14** с имидами **15a-k** в присутствии триэтиламина в среде бензола. Продукты **16a-k** получили с выходами 30-82%.



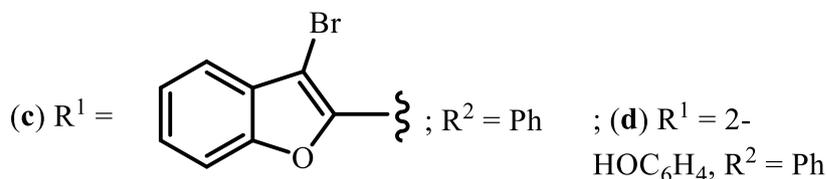
- (a) $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Bn}$; (b) $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$;
 (c) $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$; (d) $R^1 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$;
 (e) $R^1 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Bn}$; (f) $R^1 = \text{тиофен-2-ил}$, $R^2 = \text{Bn}$;
 (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 [128], ингибиторами 20S протеасомы [129], проявляют антибактериальную [130], противовоспалительную активности [131]. В качестве субстратов могут быть использованы *орто*-замещенные халконы с различными уходящими группами.

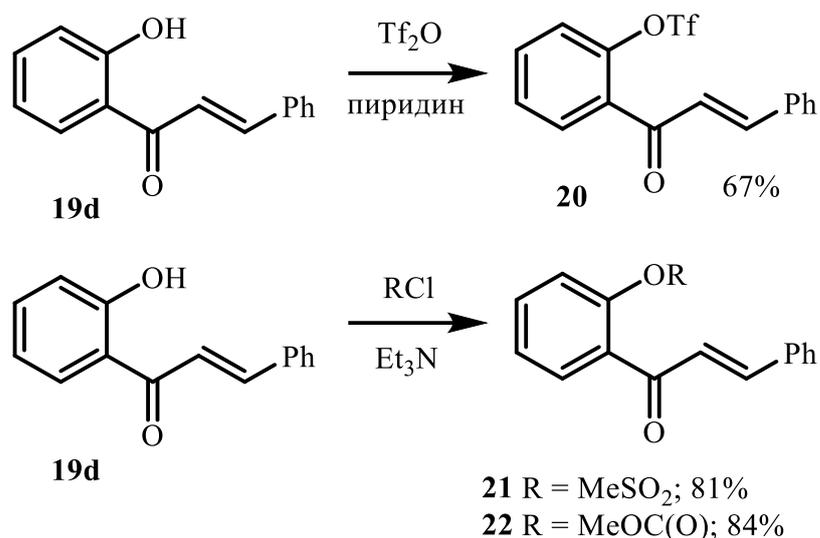
С целью исследования влияния природы уходящей группы на ход реакции и энантиомерный избыток продукта в качестве исходных соединений использовали бром-, трифлат-, мезилат- и карбонатзамещенные халконы **19a** – **22**. Для последующего синтеза 1-фенил-1,2-дигидро-3*H*-циклопенто[*b*]-бензофуран-3-она было получено производное бензофурана **19c**. Соединения **19a**, **20**, **21** были синтезированы по описанным в литературе методикам [86, 132].



- (a) $R^1 = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$; (b) $R^1 = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 1\text{-Ad}$;

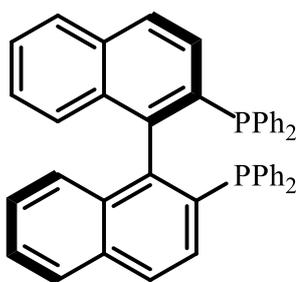


Карбонат **22** получали путем взаимодействия *o*-гидроксиалкона **19d** с метилхлорформиатом в присутствии триэтиламина в качестве основания. Продукт **22** получили с выходом 84%.

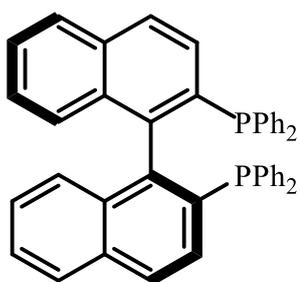


2.2 Катализаторы внутримолекулярной восстановительной реакции Хека

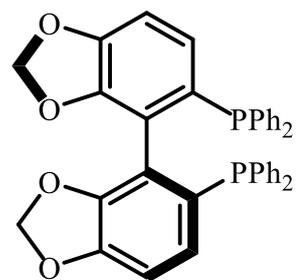
После анализа литературных данных видно, что реакцию Хека проводили в присутствии различных каталитических систем на основе комплексов палладия и никеля. Зачастую лигандное окружение переходного металла сильно влияет на ход реакции. Поэтому особое внимание уделяется поиску эффективных каталитических систем. В данной работе в качестве катализаторов применялись комплексы палладия и никеля с использованием коммерчески доступных хиральных лигандов ((*R*)-BINAP, (*S*)-BINAP, (*S*)-SEGPHOS, (*R*)-C₃-Tunephos, (*S,S',R,R'*)-TangPhos, (*R,R*)-Me-DUPHOS, (*S,S*)-DIPAMP, (*R, S_p*)-Josiphos, (*R*)-BINAPHANE, (*R*)-Monophos, (*R,R*)-DIOP, (*R*)-SDP). Комплексы получали *in situ* в инертной атмосфере и непосредственно использовали в каталитической реакции.



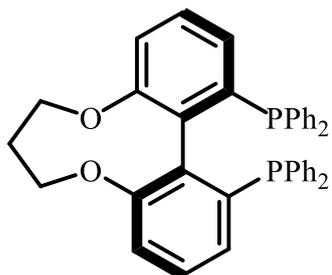
L1a
(R)-BINAP



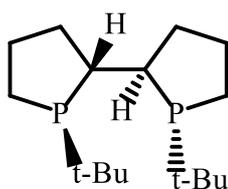
L1b
(S)-BINAP



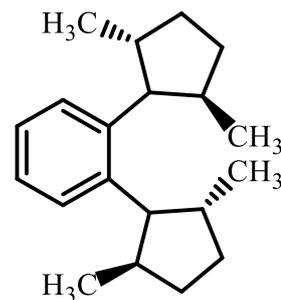
L2
(S)-SEGPHOS



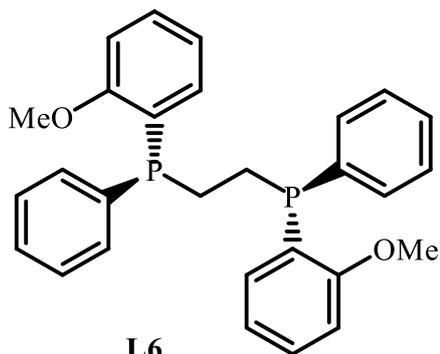
L3
(R)-C₃-TunePhos



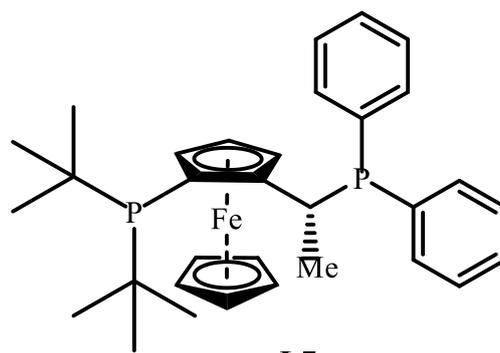
L4
(S,S',R,R')-TangPhos



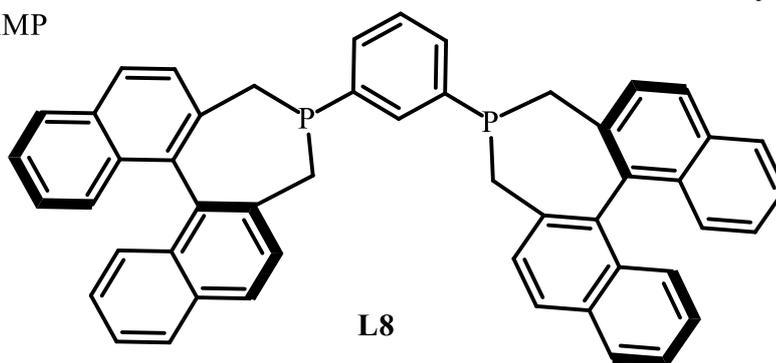
L5
(R,R)-Me-DUPHOS



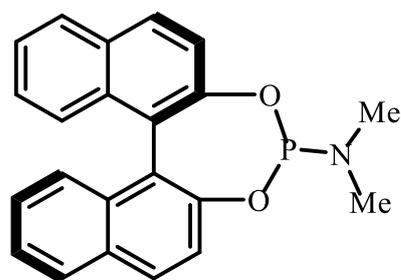
L6
(S,S)-DIPAMP



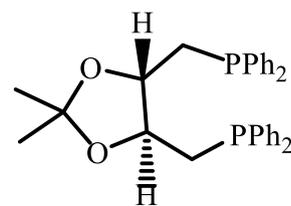
L7
(R,S_p)-Josiphos



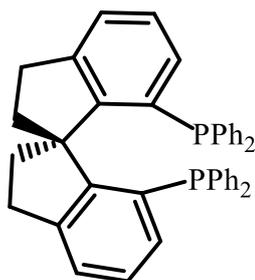
L8
(R)-BINAPHANE



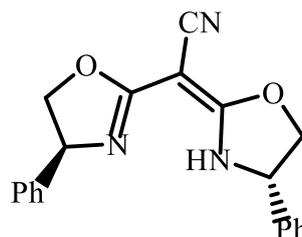
L9
(*R*)-Monophos



L10
(*R,R*)-DIOP



L11
(*R*)-SDP

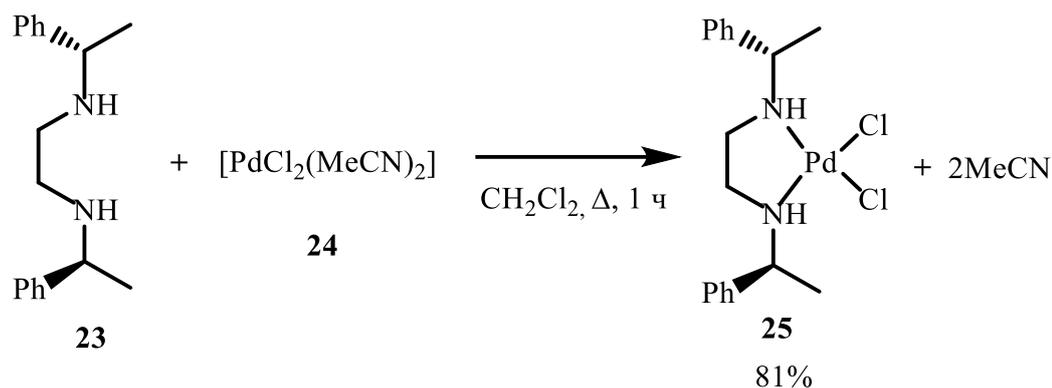


L12

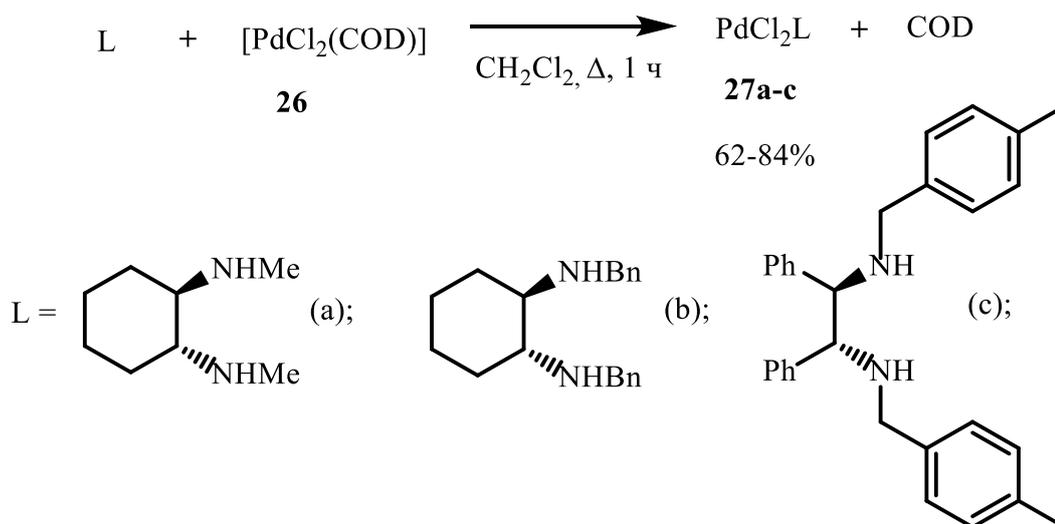
Кроме того, был получен ряд комплексов палладия с вицинальными диаминами для изучения возможности применения в качестве катализаторов восстановительной реакции Хека.

Хиральные вицинальные диамины могут быть хорошей альтернативой дорогим и легко окисляющимся фосфорсодержащим лигандам. По-видимому, основным ограничением, препятствующим их внедрению, является дестабилизация низковалентных состояний металлов сильными донорными лигандами [133, 134]. Однако в ряде исследований продемонстрирована способность палладиевых комплексов с диаминами образовывать достаточно стабильные продукты окислительного присоединения с иодаренами [135]. Впоследствии авторы провели реакции внедрения таких диаминоарилпалладиевых комплексов с рядом ненасыщенных соединений [136]. Поэтому мы решили исследовать активность комплексов палладия с хиральными диаминами в восстановительной реакции Хека.

Комплекс Pd(II) **25** получен путем замещения нитрильного лиганда в $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ **24** на *N,N*-бис[(*S*)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамин **23** с выходом 81%.



Также были получены комплексы с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-диамином **27a**, (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином **27b** и (1*R*,2*R*)-*N,N'*-бис(4-метилбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамином **27c** с выходами 84%, 62% и 74% соответственно путем замещения циклоокта-1,5-диена в [PdCl₂(COD)] **26** соответствующими диаминами.



Подтверждение строения полученных комплексов осуществляли при помощи спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT и масс-спектрометрии высокого разрешения. Методом рентгеноструктурного анализа было установлено строение комплекса **27b** и абсолютная конфигурация (рисунок 1). Оказалось, что у бензильных заместителей в комплексе необычная ориентация. В большинстве комплексов металлов с производными циклогексана заместители при атомах азота занимают псевдоэкваториальные положения [137-140]. В комплексе **27b** оба заместителя пространственно сближены и занимают псевдоаксиальные положения в хелатном цикле. Таким образом, в этом комплексе у атомов азота реализуется (*R,S*)-конфигурация

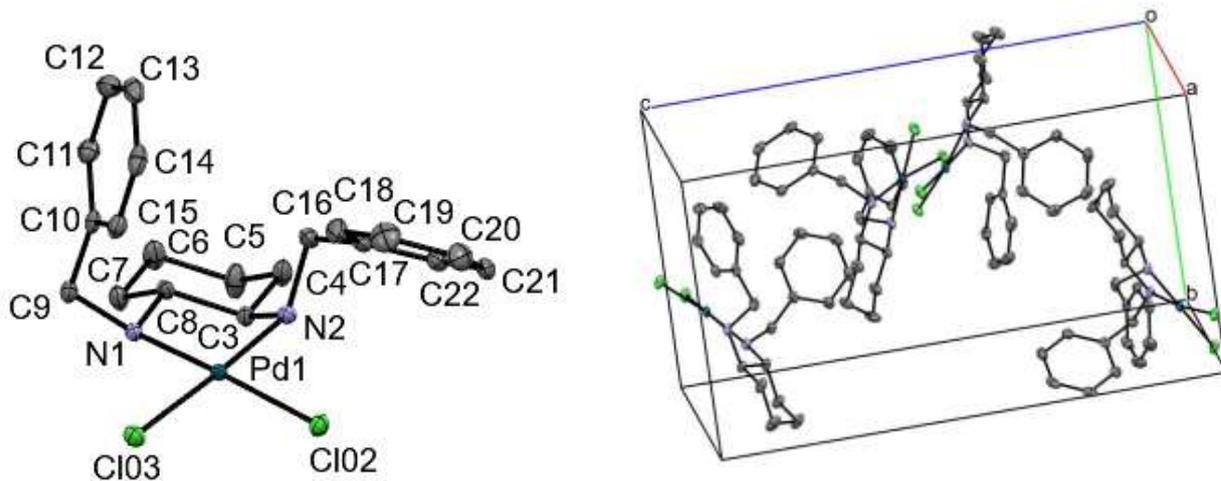


Рисунок 1. ORTEP-Диаграмма комплекса **27** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: CCDC 2307155) (слева) и элементарная ячейка комплекса **27b** (справа)

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

Индолин и 2,3-дигидробензофуран являются ключевыми структурными фрагментами, присутствующими в самых разных природных соединениях, лекарственных препаратах и других биологически активных соединениях. Молекулы с индолиновым фрагментом проявляют мультитаргетную противораковую активность (киназы, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы белков микротрубочек, индукторы апоптоза), некоторые из них являются антибактериальными средствами. Замещенные индолины также рассматриваются как перспективные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, противовоспалительные и болеутоляющие средства [141-145]. С другой стороны, некоторые 3,3-дизамещенные производные 2,3-дигидробензофурана являются мощными и селективными агонистами каннабиноидных рецепторов 2 (CB2) и перспективны для разработки лекарственных препаратов для терапии нейропатической боли [146]. Ряд полизамещенных природных и синтетических 2,3-дигидробензофуранов также проявляют противоопухолевую активность [147-148].

Начиная с работ Ларока [72], Григга [149] и Диаса [150], внутримолекулярная восстановительная реакция Хека рассматривалась как удобный и атом-экономичный путь построения пирролидинового и дигидрофуранового циклов, а также многих других гетероциклических фрагментов за одну стадию. Хотя к настоящему времени

разработано множество хиральных лигандов и катализаторов, лишь немногие из них позволили достичь заметных успехов во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. С точки зрения возможности достижения энантиоселективности, наиболее значимые результаты были получены при катализе комплексами с бис-фосфиновыми, фосфин-оксазолиновыми и фосфорамидитными лигандами [151-155]. В настоящей работе мы впервые предприняли попытку использования комплексов палладия с недорогими и синтетически доступными хиральными вицинальными диаминами – производными (*S*)-1-фенилэтиламина, (*1R,2R*)-циклогексан-1,2-диамина и (*1R,2R*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамина в качестве катализаторов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. Особое внимание было уделено возможности использования внутримолекулярной восстановительной реакции Хека как метода синтеза производных, сочетающих гетероциклы и липофильные каркасные фрагменты адамантана и гомоадамантана. Такие соединения представляют существенный интерес в поиске новых лекарственных средств благодаря широкому спектру биологической (прежде всего, противовирусной и нейротропной) активности. Кроме того, наличие каркасного фрагмента в ряде случаев может существенным образом влиять на фармакологический профиль субстанции [117, 119, 121, 156-161]. В то же время, известные способы получения таких соединений обычно включают значительное количество стадий [162, 163]. Разработка подходов к одностадийному созданию гетероциклических фрагментов в таких производных сделает эти соединения значительно более доступными. Однако наличие объемистых заместителей при двойных связях, как правило, существенно снижает реакционную способность исходных непредельных субстратов, что может потребовать создания новых эффективных каталитических систем для такого рода превращений.

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).

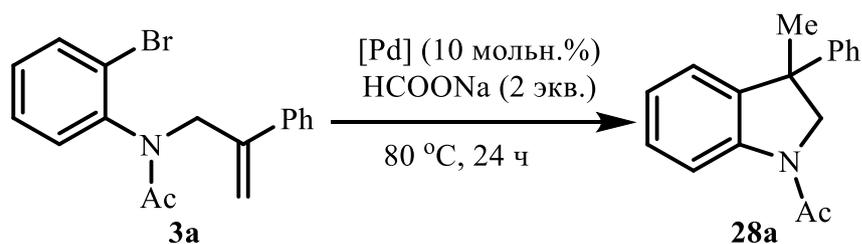


Таблица 1. Оптимизация условий восстановительной реакции Хека амида **3a** в присутствии комплексов палладия с фосфор- и азотсодержащими лигандами.

№	Каталитическая система	Добавки	Растворитель	Конверсия ^a , %	Выход 28a , %	ee ^b , %
1	Pd(dba) ₂ (10 мольн.%) (<i>R</i>)-BINAP (20 мольн.%)	-	ДМФА	0	0	-
2	Pd(dba) ₂ (10 мольн.%) (<i>R</i>)- BINAP (20 мольн.%)	-	Метанол / толуол 1:1	0	0	-
3	Pd(dba) ₂ (10 мольн.%) (<i>R</i>)- BINAP (20 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	ДМФА	100	30	5
4	Pd(dba) ₂ (10 мольн.%) (<i>R</i>)-Monophos (20 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	ДМФА	100	59	4
5	25 (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	ДМФА	100	55	0
6	27a (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.) 15-краун-5 (10 мольн. %)	ДМФА	100	43	0
7	27b (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.)	ДМФА	25	-	0
8	27b (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.) 15-краун-5 (10 мольн. %)	ДМФА	100	66	35
9	27c (10 мольн.%)	AcONa (2.5 экв.) 15-краун-5 (10 мольн. %)	ДМФА	100	36	0

Примечание: ^a Определена методом ГЖХ. ^b Определен методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой.

В качестве растворителей использовали ДМФА и смесь метанол/толуол, поскольку полярная среда может способствовать катионному пути реакции. Как показали предыдущие исследования, этот путь способствует асимметрической индукции в реакции Хека при использовании бидентатных хиральных лигандов [164]. В качестве восстановителя использовали формиат натрия.

Использование каталитической системы Pd(dba)₂/(*R*)-BINAP не привело к положительному результату (строки 1, 2). Однако использование ацетата натрия в качестве добавки позволило получить 1-ацетил-3-метил-3-фенилиндолин **28a** с небольшим энантиомерным избытком (строка 3) с выходом 30%. 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 4). Поскольку в присутствии комплексов с моно- и бидентатными фосфорсодержащими лигандами не удалось достичь асимметрической индукции, было решено исследовать каталитические свойства комплексов палладия **25** и **27a-c** с хиральными вицинальными диаминами.

Использование комплексов **25**, **27a** и **27c** в качестве катализаторов восстановительной циклизации замещенного ацетамида **3a** привело к получению рацемического индолина **28a** с умеренными выходами (строки 5, 6 и 9). При катализе комплексом **27b** без добавления 15-краун-5 амид **3a** превращается в продукт **28a** всего на 25% за 24 ч (строка 7). При добавлении в реакционную массу 10 мольн.% 15-краун-5 удается достичь полной конверсии за 24 ч. Кроме того, установлено, что катализ комплексом **27b** с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином приводит к нерацемическому продукту с 35% *ee* (строка 8).

Следует отметить, что, в ходе катализа комплексами палладия с вицинальными диаминами не наблюдалось образования палладиевой черни и происходило обесцвечивание реакционной смеси. Скалемическую смесь соединения **28a** с 77% *ee* получали из маточного раствора после осаждения рацемических кристаллов **28a** из циклогексана при комнатной температуре.

Абсолютная (*R*)-конфигурация преобладающего энантиомера продукта **28a** предполагается на основании корреляции рассчитанного удельного угла оптического вращения с экспериментальными данными (таблица 2). Первоначальное моделирование

структуры было выполнено с помощью Avogadro 1.1.1 в силовом поле MMFF94s. 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.² Достоверность определения абсолютной конфигурации данным методом показана на примере многих хиральных природных и синтетических соединениях, для которых рассчитанные значения подтверждались экспериментальными данными [165-173].

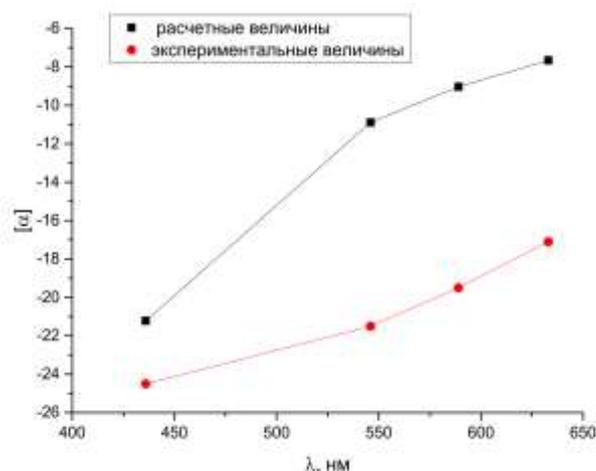


Рисунок 2. Расчетные и экспериментальные значения удельных углов оптического вращения для (R)-**28a**

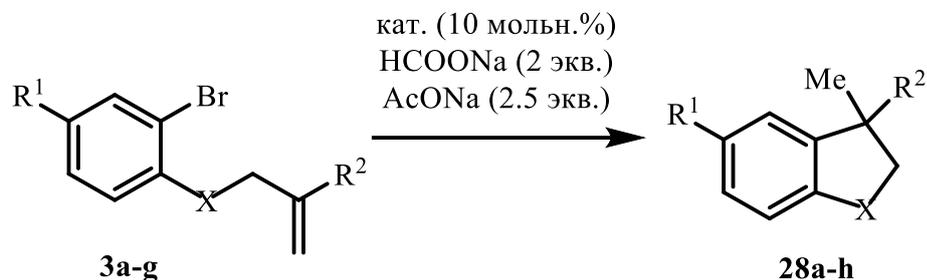
Таблица 2. Экспериментальные и расчетные величины удельных углов оптического вращения соединения **28a**

λ, нм	[α] ²⁰ для (S)-изомера (расчет.)	[α] ²⁰ для (R)-изомера (расчет.)	[α] ²⁰ для 28a с 35% ee (эксп.)	[α] ²⁰ для 28a с коррекцией по оптической чистоте (эксп.)
436	+21.22	-21.22	-8.56	-24.5
546	+10.89	-10.89	-7.52	-21.5
589	+9.03	-9.03	-6.84	-19.5
633	+7.65	-7.65	-6.00	-17.1

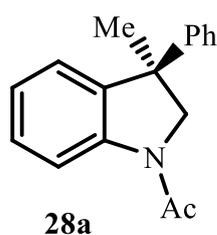
С целью исследования влияния природы заместителей на реакционную способность непрелельных субстратов и энантиоселективность восстановительной

² Автор выражает благодарность доценту, канд. хим. наук В.А. Ширяеву за проведение квантово-химических расчетов.

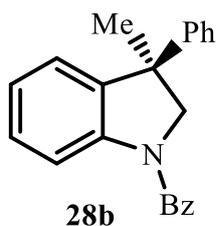
реакции Хека, катализируемой комплексами палладия с вицинальными диаминами, мы использовали производные, содержащие бензоильный и тозилый заместители при атоме азота, а также объемистый адамантильный заместитель при двойной связи. Реакция бензоильного производного **3b** приводит к индолину **28b** с 30% *ee*.



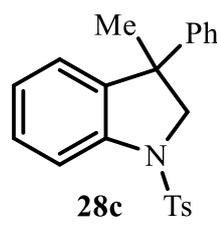
- (a) X = NAc, R¹ = H, R² = Ph;
 (b) X = NBz, R¹ = H, R² = Ph;
 (c) X = NTs, R¹ = H, R² = Ph;
 (d) X = NAc, R¹ = H, R² = 1-Ad;
 (e) X = NTs, R¹ = H, R² = 1-Ad;
 (f) X = O, R¹ = Me, R² = Ph;
 (g) X = O, R¹ = Me, R² = 1-Ad;



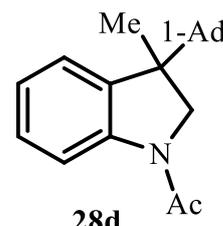
Выход 66%
35% *ee*



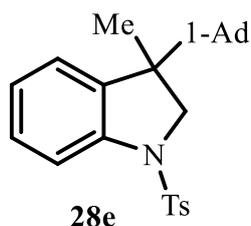
Выход 50%
30% *ee*



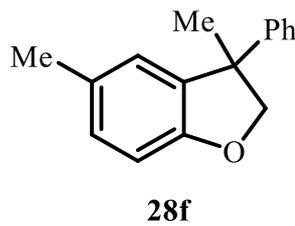
Выход 61%
6% *ee*



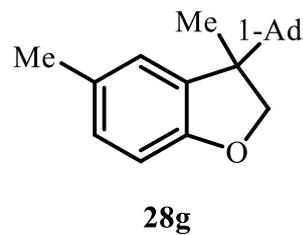
Выход 63%
5% *ee*



Выход 71%
рацемат



Выход 73%
рацемат



Выход 50%
рацемат

С другой стороны, 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 °C 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*. 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**.

Строение соединений **28b** и **28e** подтверждено данными РСА (рисунок 3).

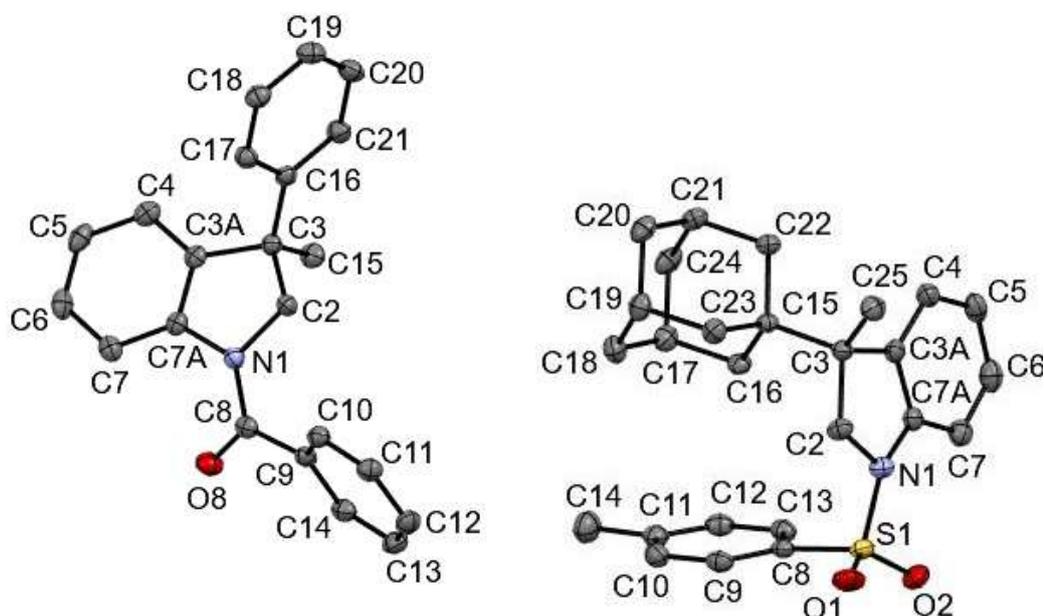


Рисунок 3. ORTEP-Диаграммы соединений **28b** (слева) и **28e** (справа) (структуры депонированы в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: CCDC 2307152 и 2212925)

Также не наблюдалось асимметрической индукции и при восстановительной циклизации эфира **3f** в присутствии комплекса **27b**, приводящей к рацемическому 2,3-дигидробензофурану **28f** с хорошим выходом (73 %).

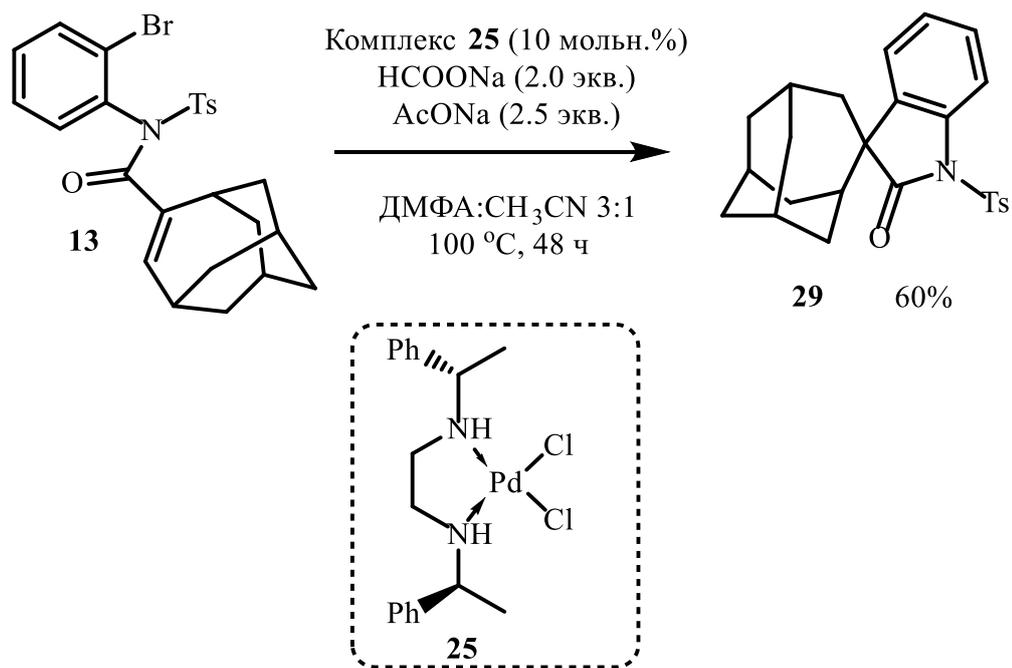
Выход 3-(адамантан-1-ил)-3-метил-2,3-дигидробензофурана **28g** из эфира **3g** существенно ниже из-за гидронолиза связи С-О. При этом, наряду с образованием продукта восстановительной реакции Хека, в реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии было обнаружено присутствие 2-бром-4-метилфенола и 1-(проп-1-ен-2-ил)адамантана. Возможным путем образования этих побочных продуктов является окислительное присоединение **3g** с образованием π -аллильного комплекса палладия с

последующим образованием гидрида аллилпалладия и восстановительным отщеплением 1-(проп-1-ен-2-ила)адамантиана [174].

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 Pd(OAc)₂, четвертичных солей аммония и формиата натрия как восстановителя, а также комплексом [Pd(Ph₃P)₄] не привели к успеху. Неудачными оказались попытки и использования каталитических систем Pd₂dba₃ / (R)-BINAP (1:2) и Pd(OAc)₂ / (R)-BINAP (1:2). Во всех этих случаях реакция не проходила за исключением [Pd(Ph₃P)₄], где наблюдалось образование N-(2-бромфенил)-*n*-толуолсульфонида. Удовлетворительные выходы продукта восстановительной реакции Хека были получены только при использовании каталитической системы Pd(OAc)₂ / Ph₃P (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.

Получив положительные результаты с использованием стерически нагруженных адамантилсодержащих субстратов, мы исследовали восстановительную циклизацию Хека производного гомоадамантиана **13** с эндоциклической двойной связью. Хорошо известно, что внутримолекулярное карбопалладирование в реакции Хека, в том числе соединений с циклогексеновым фрагментом, протекает по типу 5-экзо-триг-циклизации. Альтернативный путь 6-эндо-триг-циклизация требует более гибкого и длинного линкера между ненасыщенным фрагментом и ароматическим кольцом для обеспечения реализации нужной конформации [16, 175]. Поэтому мы ожидали, что восстановительная циклизация соединения **13** приведет к образованию спиропродукта. Действительно, используя диаминовый комплекс **25** в описанных выше условиях, нам удалось получить спиропроизводное **29** с выходом 60%.



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

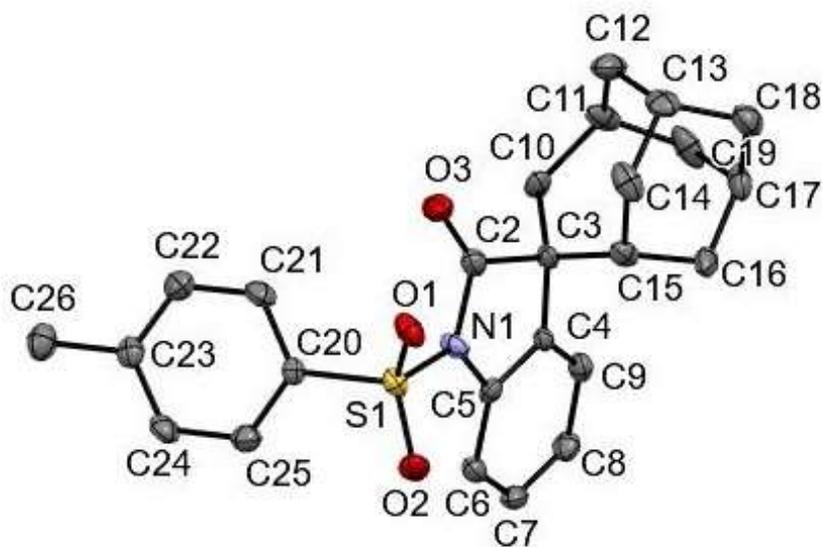
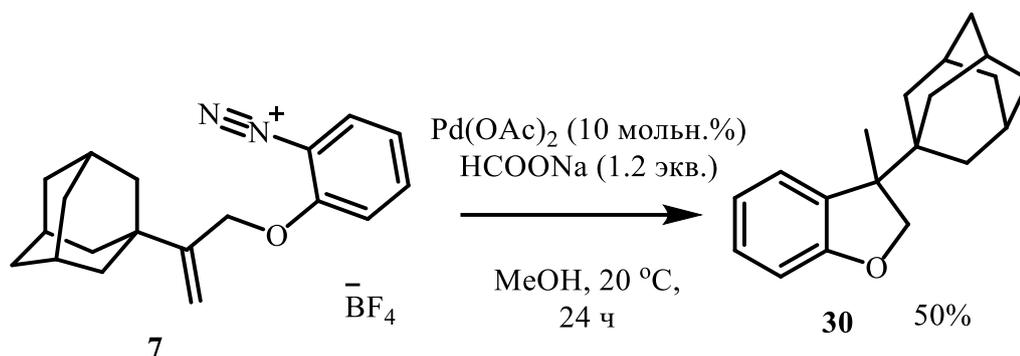


Рисунок 4. ORTEP-Диаграмма соединения **29** (структура депонирована в базе данных Кембриджского кристаллографического центра: CCDC 2210940)

Как уже отмечалось, образование 3-адамантилзамещенного бензофурана путем восстановительной реакции Хека осложняется процессом расщепления связи С-О. Это приводит к заметному снижению выхода целевого продукта по сравнению с аналогичным фенилаллиловым эфиром. С целью изучения возможности проведения восстановительной циклизации в более мягких условиях и уменьшения вклада

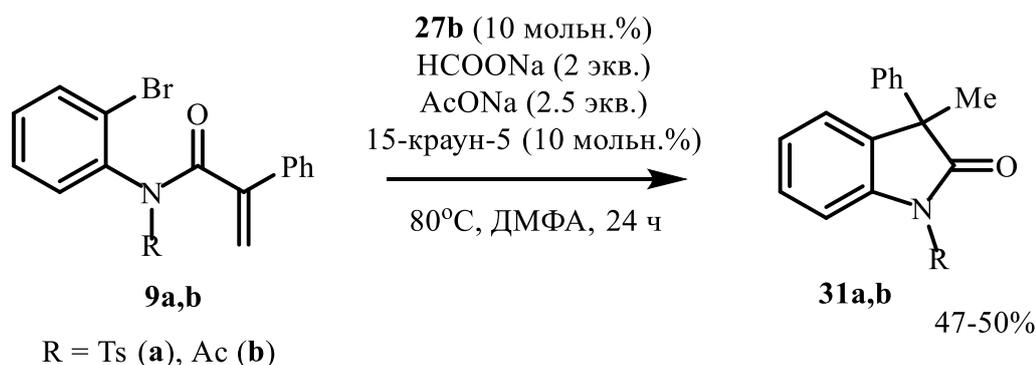
побочных процессов, мы исследовали внутримолекулярную реакцию Хека-Мацуда с участием соли диазония **7**.

Циклизацию 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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Ph}_3\text{P}$. Было 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, содержание которого в реакционной смеси достигало 78% (по данным хромато-масс-спектрометрии). Таким образом, наилучшим в отношении исследованного субстрата является "безлигандный" метод проведения восстановительной циклизации.

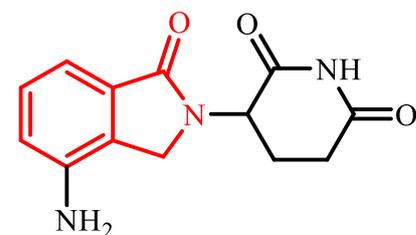
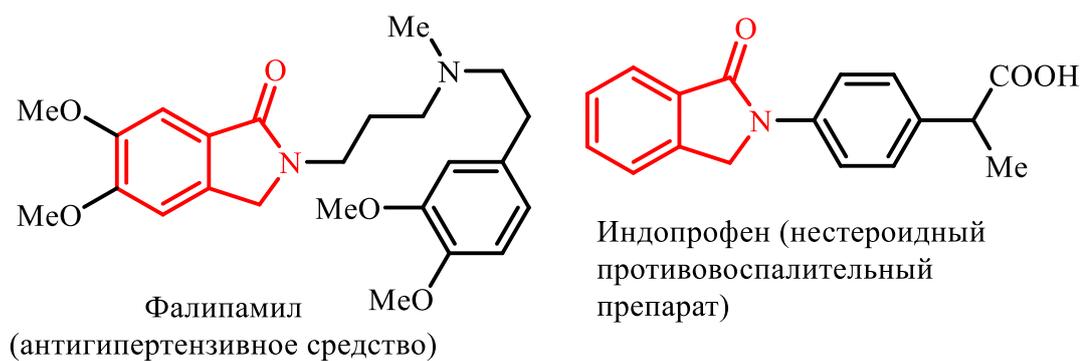
В рамках изучения каталитических свойств комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека было показано, что комплекс **27b** может выступать катализатором циклизации 2-фенилакриламидов **9a-b**. Оксиндолы **31a-b** получены с умеренными выходами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



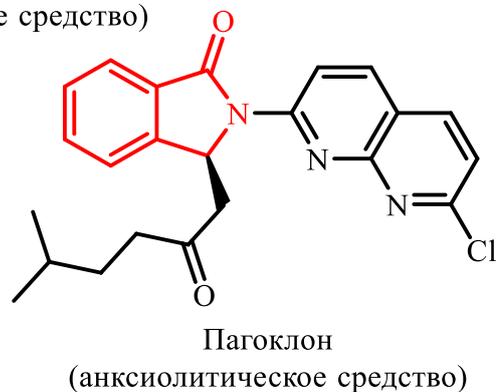
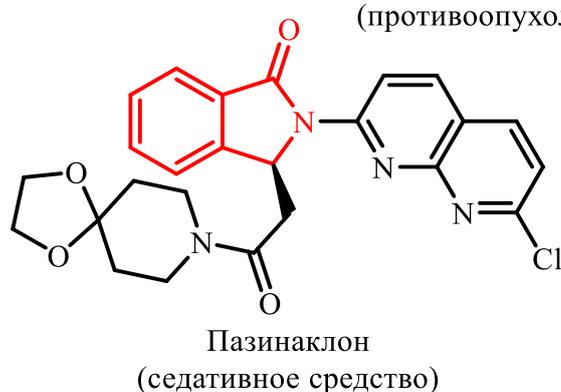
Таким образом, комплексы палладия с доступными и недорогими вицинальными диаминами впервые предложены в качестве катализаторов восстановительной циклизации Хека. Впервые показана возможность асимметрической индукции при катализе этими комплексами. Получен ряд 3,3-дизамещенных индолинов, 2,3-дигидробензофуранов и оксиндолов 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 C=C. Использование соли диазония позволило провести внутримолекулярную восстановительную циклизацию с участием экранированной адамантильным заместителем связи C=C при комнатной температуре. Данные результаты были нами опубликованы и представлены в работах [176-178].

2.4 Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием енамидов

Изоиндолин-1-он является одним из наиболее распространенных структурных фрагментов в молекулах природных [179-182] и синтетических биологически активных соединений [183]. Среди замещенных изоиндолин-1-онов найдены антагонисты 5-НТ2С-рецепторов [184], ингибиторы гистондеацетилазы [185] и интегразы ВИЧ-1 [186]. Производные изоиндолин-1-она проявляют сродство к дофаминовым рецепторам [187], являются антагонистами α 1-адренорецепторов [188]. В частности, можно отметить антигипертензивное средство фалипамил (falipamil), нестероидный противовоспалительный препарат индопрофен (indoprofen), противоопухолевое средство леналидомид (lenalidomide), седативное средство пазинаклон (pazinaclone) и анксиолитическое средство пагоклон (pagoclone).



Леналидомид
(противоопухолевое средство)



Широкий спектр биологической активности изоиндолин-1-онов и их аннелированных производных явился стимулом к разработке подходов к синтезу этих соединений, основанных как на традиционных методах органического синтеза [189-194], так и на использовании металлокомплексного катализа [195-200].

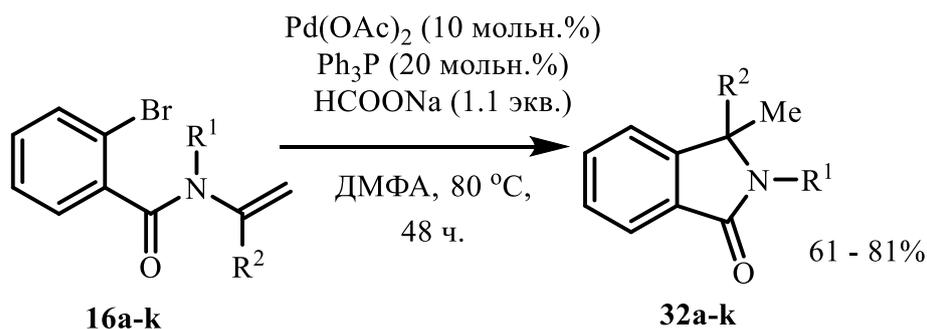
Одним из наиболее привлекательных подходов к получению изоиндолин-1-онов представляется внутримолекулярная восстановительная реакция Хека енамидов, поскольку такой метод позволил бы синтезировать самые разнообразные производные в одну стадию исходя из весьма доступных субстратов, легко получаемых из кетиминов и хлорангидридов *орто*-галогензамещенных бензойных кислот (как было показано в разделе 2.1 настоящей диссертации). Большое количество коммерчески доступных кетонов и первичных аминов открывает путь к синтезу широкого спектра изоиндолинонов с четвертичным атомом углерода в третьем положении с возможностью почти неограниченного варьирования заместителей при этом центре, что важно в поиске новых лекарственных средств. Кроме того, использование комплексов

палладия с хиральными лигандами в качестве катализаторов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека енамидов может способствовать асимметрической индукции в данной реакции. Это обстоятельство также играет важную роль, поскольку для хиральных физиологически активных веществ важно изучение свойств обоих энантиомеров.

В то же время, енамиды остаются наименее изученными субстратами для внутримолекулярной восстановительной реакции Хека [201], синтетический потенциал которых до конца не раскрыт.

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.

Вначале была исследована восстановительная реакция Хека с участием енамида **16a** в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂/Ph₃P в присутствии и в отсутствие четвертичной соли аммония [Et₃NCH₂Ph]⁺Cl⁻. Хотя рядом авторов было отмечено положительное влияние четвертичных солей аммония на скорость реакции Хека и выход продуктов [202-206], в нашем случае наблюдалось снижение выхода продукта циклизации **32a** при добавлении [Et₃NCH₂Ph]⁺Cl⁻ (27% за 48 ч при 80 °C против 61% в тех же условиях в отсутствие четвертичной соли аммония).



R¹ = Bn, R² = Ph (**a**); R¹ = Bn, R² = 4-CH₃C₆H₄ (**b**);

R¹ = Bn, R² = 4-FC₆H₄ (**c**); R¹ = Bn, R² = 3-CH₃OC₆H₄ (**d**);

R¹ = Bn, R² = 2-CH₃OC₆H₄ (**e**); R¹ = Bn, R² = тиюфен-2-ил (**f**);

R¹ = Me, R² = Ph (**g**); R¹ = Me, R² = 4-CH₃OC₆H₄ (**h**);

R¹ = Me, R² = 3-CH₃OC₆H₄ (**i**); R¹ = Me, R² = 4-FC₆H₄ (**j**);

R¹ = Me, R² = 4-ClC₆H₄ (**k**)

В дальнейшем, используя ту же каталитическую систему $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Ph}_3\text{P}$, мы ввели во внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека енамиды **16b-k**, содержащие арильные заместители с донорными (Me, MeO) и акцепторной (F) группами в различных положениях бензольного цикла, а также тиофен-2-ильный заместитель при двойной связи. Найдено, что наличие заместителей в бензольном цикле, а также замена арильного заместителя на тиофен-2-ильный не оказывают существенного влияния на реакционную способность енамидов. Во всех случаях с хорошими выходами были получены продукты 5-экзо-триг-циклизации **32b-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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Результаты тестирования представлены в таблице 3.

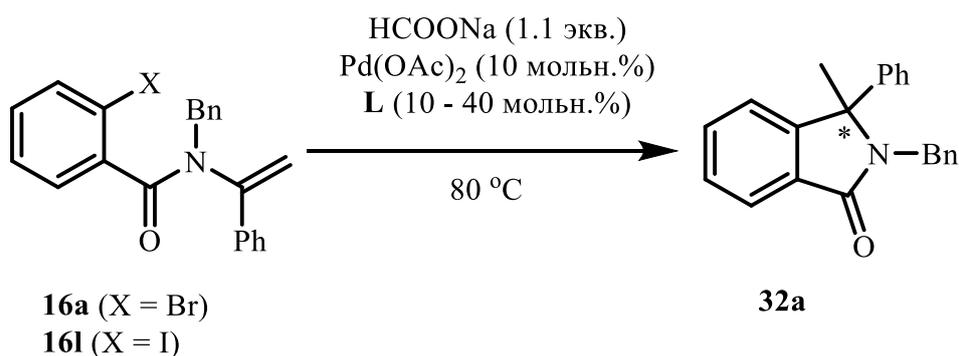


Таблица 3. Восстановительная реакция Хека N-бензил-2-бром-N-(1-фенилвинил)бензамида **16a** и N-бензил-2-иод-N-(1-фенилвинил)бензамида **16l** в присутствии генерируемых *in situ* комплексов Pd с хиральными бис-фосфиновыми лигандами^a

№ п/п	Лиганд	[Pd]/L	Время, ч	Конверсия, % ^б	Выход, % ^в	ee, % ^г
1	(S)-BINAP	1:1	48	65	40	17 (R)
2	(S)-BINAP	1:2	77	78	73	76 (R)
3 ^д	(S)-BINAP	1:2	140	44	25	72 (R)
4 ^е	(S)-BINAP	1:2	48	100	86	53 (R)
5	(S)-Segphos	1:2	82	80	73	55 (R)
6	(S,S',R,R')-	1:2	82	88	75	8 (S)

	Tangphos					
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- Tunephos	1:2	48	89	76	90 (<i>S</i>)

Примечания: а) условия реакции: енамид **16a** или **16l** (0.51 ммоль), HCOONa (0.56 ммоль, 1.1 экв.), Pd(OAc)₂ (0.051 ммоль, 10 мольн.%), растворитель 2 мл, 80 °С; б) определена методом ГЖХ; в) после колоночной хроматографии; г) определен методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой; д) в качестве растворителя использовался *N,N*-диметилацетамид; е) использовался *N*-бензил-2-иод-*N*-(1-фенилвинил)бензамид

Как показали проведенные исследования, соотношение Pd/L существенным образом влияет на энантиоселективность реакции. Так, при проведении реакции в присутствии Pd(OAc)₂ / (*S*)-BINAP в соотношении 1 : 1, энантиомерный избыток (*R*)-изомера составил всего 17% (строка 1). В то же время, использование подобной каталитической системы, но при соотношении Pd(OAc)₂ / (*S*)-BINAP 1:2 позволило увеличить энантиомерный избыток до 76% (строка 2). Следует отметить, что проведение реакции в аналогичных условиях, но с использованием в качестве растворителя *N,N*-диметилацетамида вместо ДМФА, приводит к резкому уменьшению скорости реакции. За 140 ч конверсия в этом случае составила всего 44% (строка 3). Для достижения более высокой скорости реакции, в качестве уходящей группы нами был использован иод. В этом случае реакция полностью проходила уже за 48 ч, однако энантиоселективность при этом составила всего 53% (строка 4). По этой причине в дальнейших исследованиях нами использовались бромпроизводные. Мы провели тестирование ряда каталитических систем на основе других бис-фосфиновых лигандов. Использование структурно близкого к (*S*)-BINAP лиганда (*S*)-Segphos приводит, тем не менее, к довольно значительному снижению энантиоселективности реакции – до 55% (строка 5). Катализ генерируемым *in situ* палладиевым комплексом с бис-фосфолановым лигандом (*S,S',R,R'*)-Tangphos приводит к получению скалемического продукта с хорошим выходом, но энантиомерным избытком (*S*)-изомера всего 8% (строка 6). По сравнению с описанными выше каталитическими системами, системы Pd(OAc)₂ / (*R,R*)-

DIOP и $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (R,S_p)\text{-Josiphos}$ позволяют достичь полной конверсии исходного енамида за существенно меньшее время (48 ч). Продукт реакции был выделен с хорошими выходами, однако энантиомерный избыток, как и в случае лиганда $(S,S',R,R')\text{-Tanphos}$, был очень мал (6 и 15% соответственно, строки 7 и 8). Помимо упомянутых бис-фосфиновых лигандов, мы исследовали каталитическую систему на основе монодентатного фосфорамидитного лиганда $(R)\text{-Monophos}$. При этом также был получен целевой изоиндолинон с умеренным выходом и низкой энантиоселективностью (строка 9). Наилучшие результаты были достигнуты при использовании бидентатного фосфинового лиганда $(R)\text{-C}_3\text{-Tunephos}$. В этом случае почти полная конверсия исходного енамида достигалась за 48 ч, выход продукта составил 76%, а энантиомерный избыток (S)-изомера 90% (строка 10).

Каталитическая система $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (R)\text{-C}_3\text{-Tunephos}$ в дальнейшем использовалась для восстановительной циклизации енамидов с другими заместителями при двойной связи и атоме азота. Результаты представлены в таблице 4.

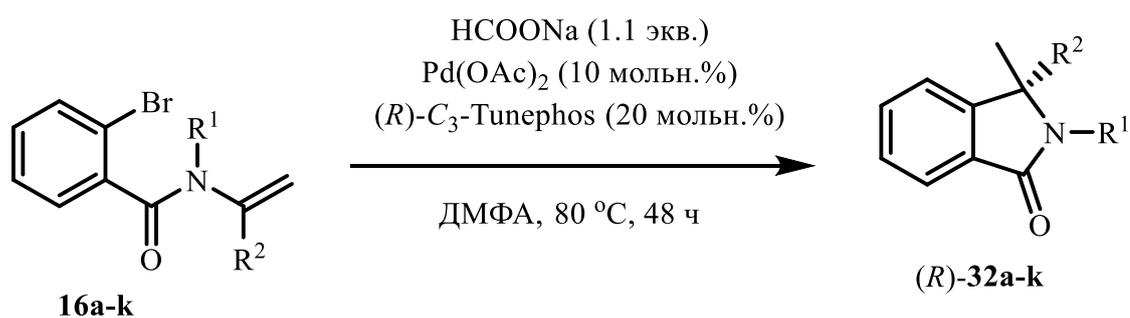


Таблица 4. Восстановительная реакция Хека енамидов **32a-d,f-h,k** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / (R)\text{-C}_3\text{-Tunephos}$ ^a

№ п/п	Продукт	R ¹	R ²	Конверсия, ^б % ^б	Выход, % ^в	ee, % ^г
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

Примечания: а) условия реакции: енамид **16a-m** (0.51 ммоль), HCOONa (38 мг, 0.56 ммоль, 1.1 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11.4 мг, 0.051 ммоль, 10 мольн.%), (*R*)- C_3 -Tunephos (61 мг, 0.102 ммоль, 20 мольн.%), растворитель 2 мл, 80 °С; б) определена методом ГЖХ; в) после колоночной хроматографии; г) определен методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой.

Восстановительная реакция Хека *N*-бензил-2-бром-*N*-(1-*n*-толилвинил)бензамида **16b** приводит к 2-бензил-3-метил-3-(*n*-толил)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 (таблица 5). Первоначальное моделирование структуры было выполнено с помощью Avogadro 1.1.1 в силовом поле MMFF94s. 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 значения удельных углов оптического вращения в таблице 5 приведены с учетом вклада обоих конформеров.

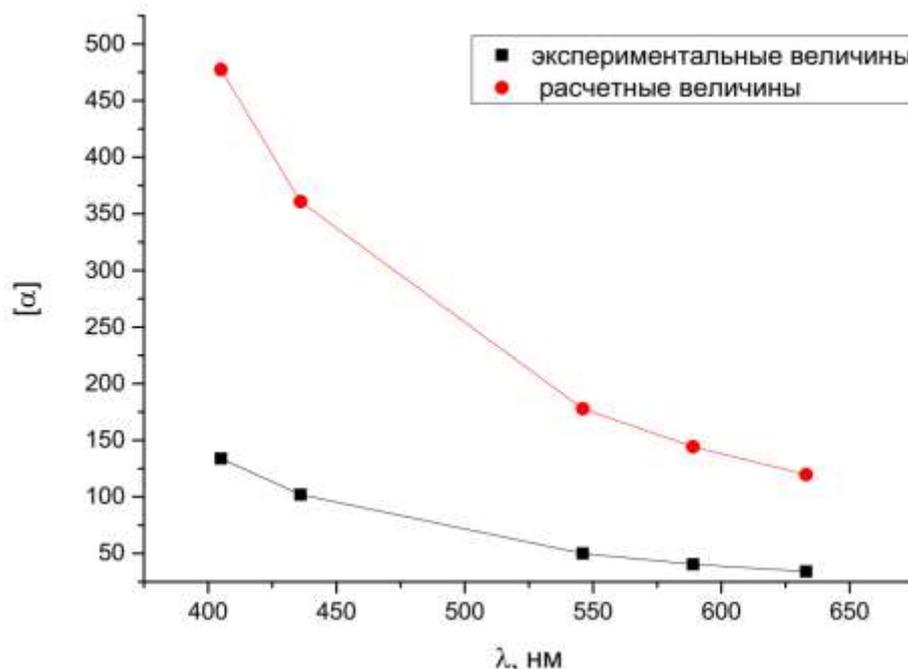


Рисунок 5. Расчетные и экспериментальные значения удельных углов оптического вращения для (*S*)-**32b**

Таблица 5³. Экспериментальные и расчетные величины удельных углов оптического вращения соединения **32b**

λ , нм	Экспериментальные значения $[\alpha]^{20}$ для 32b с 88% ee	Экспериментальные значения $[\alpha]^{20}$ для 32b с коррекцией по оптической чистоте	Расчетные значения $[\alpha]^{20}$ для (<i>S</i>)-изомера
405	+117.8	133.9	+477.41
436	+89.8	102.0	+360.88
546	+44.0	50.0	+177.79
589	+35.6	40.5	+144.20
633	+30.0	34.1	+119.60

В то же время, циклизация енамидов с другими заместителями сопровождается резким снижением энантиоселективности при сохранении удовлетворительных выходов (таблица 4, строки 3-5), а в некоторых случаях – даже образованием рацемического продукта (таблица 4, строка 4). Замена бензильного заместителя при атоме азота на метильный в исходном енамиде также приводит к существенному уменьшению энантиоселективности реакции. Так, циклизацией 2-бром-*N*-метил-*N*-(фенилвинил)бензамида **16g** получен 2,3-диметил-3-фенилизоиндолин-1-он **32g** с энантиомерным избытком 55% (таблица 4, строка 6).

Этот неожиданный результат побудил нас провести дополнительное исследование влияния каталитических систем и условий реакции циклизации 2-бром-*N*-метил-*N*-(фенилвинил)бензамида **16g** с целью возможного увеличения энантиоселективности реакции. В качестве лигандов были выбраны (*R*)-*C*₃-Tunerphos 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 3, строки 2 и 3), мы предположили, что протеканию реакции способствуют растворители, способные к образованию водородных связей. Действительно, ДМФА и *N,N*-диметилацетамид 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

³ Автор выражает благодарность доценту, канд. хим. наук В.А. Ширяеву за проведение квантово-химических расчетов.

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 pK_a : 2,2,2-трифторэтанол ($\epsilon = 26.14$, $\mu = 2.05$ Д, pK_a 12.37), метанол ($\epsilon = 33.1$, $\mu = 1.65$ Д, pK_a 15.5), изопропанол ($\epsilon = 18.23$, $\mu = 1.66$ Д, pK_a 16.5) и *трет*-бутанол ($\epsilon = 12.3$, $\mu = 1.66$ Д, pK_a 17.0).

Таблица 6. 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*)-*C*₃-Tunephos^a

№ п/п	Лиганд	Растворитель	Конверсия, ^б %	Выход, ^в %	<i>ee</i> , % ^г
1	(<i>R</i>)- <i>C</i> 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>)- <i>C</i> 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

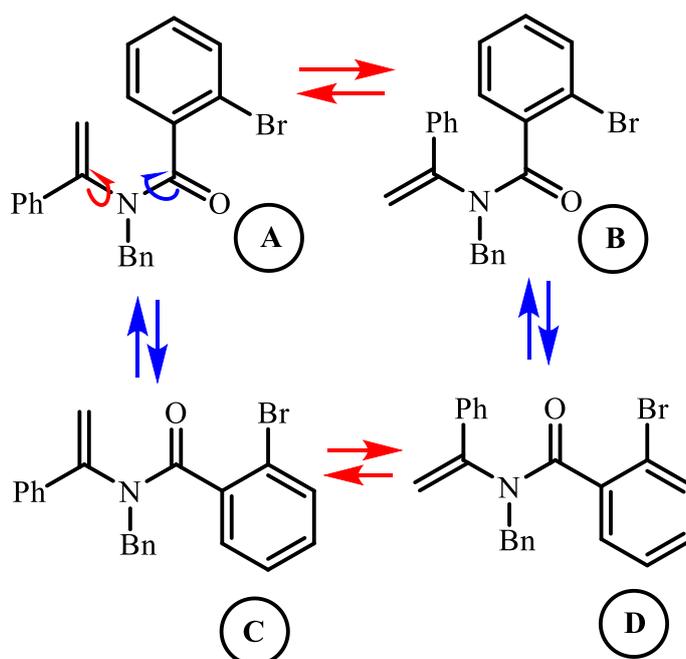
Примечания: а) условия реакции: енамид **16g** (0.63 ммоль), HCOONa (47 мг, 0.70 ммоль, 1.1 экв.), $Pd(OAc)_2$ (14.1 мг, 0.063 ммоль, 10 мольн.%), (*R*)-*C*₃-Tunephos (75 мг, 0.126 ммоль, 20 мольн.%) / (*R*)-BINAP (78 мг, 0.126 ммоль, 20 мольн.%), растворитель 2 мл, 80 °С; б) определена методом ГЖХ; в) после колоночной хроматографии; г) определен методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой.

Оказалось, что в 2,2,2-трифторэтаноле, являющемся наиболее сильным донором водородных связей в представленном ряду, реакция не проходит. Исходный енамид был выделен из реакционной смеси в неизменном виде (таблица 6, строка 2). В связи с очень низкой растворимостью компонентов каталитической системы в метаноле, было решено использовать его в смеси с толуолом в соотношении 1:1. В этом случае наблюдается полная конверсия исходного енамида за 48 ч, а продукт реакции был выделен с выходом 76% и энантиомерным избытком 36% (таблица 6, строка 3). Интересно отметить, что

замена (*R*)-BINAP на (*R*)-C₃-Tunephos в каталитической системе в аналогичных условиях не приводит к существенному изменению энантиоселективности реакции (строка 4). В то же время, проведение реакции в изопропаноле позволило повысить энантиоселективность до 49% (строка 5). Использование в качестве растворителя *трет*-бутанола не привело к существенному изменению энантиоселективности реакции по сравнению с изопропанолом (строка 6).

Таким образом, проведение реакции в протонных полярных растворителях не привело 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. Однако, опираясь на уже имеющиеся данные, можно предположить следующее. Абсолютная конфигурация изоиндолинона определяется координацией непредельного фрагмента енамида одной из энантиотопных сторон к атому палладия, как показано на рисунке. Основываясь на квадрантной модели, разработанной для аксиально-хиральных C₂-симметричных бис-фосфиновых лигандов, в частности, (*R*)-BINAP [207], можно было бы ожидать, что *Si*-координация окажется более выгодной, поскольку в этом случае отсутствует стерическое взаимодействие между заместителем при двойной связи и псевдо-экваториально расположенной фенильной группой лиганда.



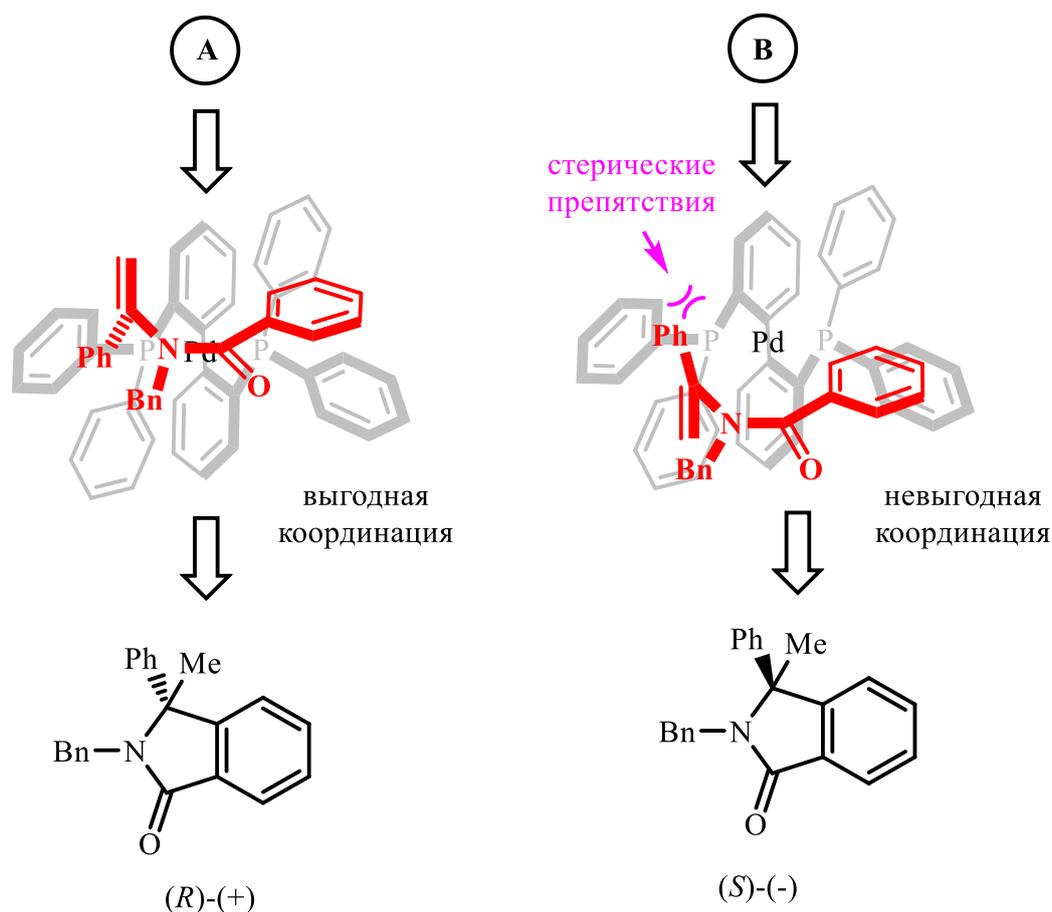
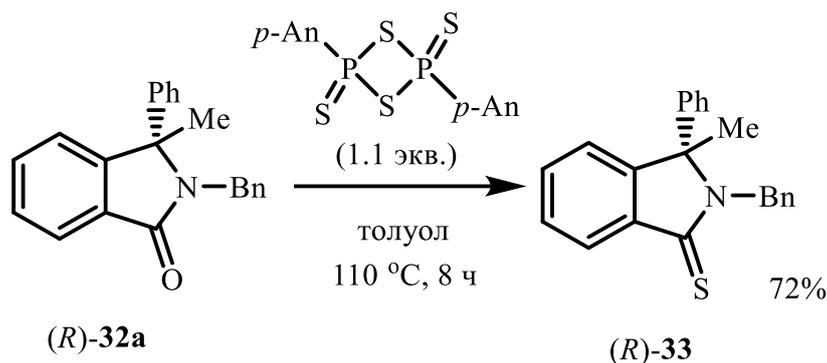


Рисунок 6. Возможные атропоизомеры енамидов и стереохимическая модель восстановительной реакции Хека с их участием

В свою очередь, *Si*-координация неопредельного фрагмента енамида достигается соответствующим поворотом вокруг связи C-N. Однако для енамидов величина барьера вращения вокруг связи C-N может варьироваться в широких пределах и достигать 31 ккал / моль, как было показано ранее на примере структурно близких к рассматриваемым здесь субстратов [208-210]. Более того, Кларком и сотр. методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой были аналитически разделены атропоизомеры енамидов [209]. Было показано, что внутримолекулярная реакция Хека с участием аксиально хиральных субстратов может протекать стереоспецифически [211]. Таким образом, реальный стереохимический результат реакции может быть обусловлен существенным барьером вращения в исходных енамидах, сопоставимым или даже существенно превышающим разницу в энергиях диастереомерных переходных состояний.

Изоиндолин-1-тионы представляют интерес как строительные блоки для синтеза полициклических гетероциклических производных [212], которые могут обладать, в

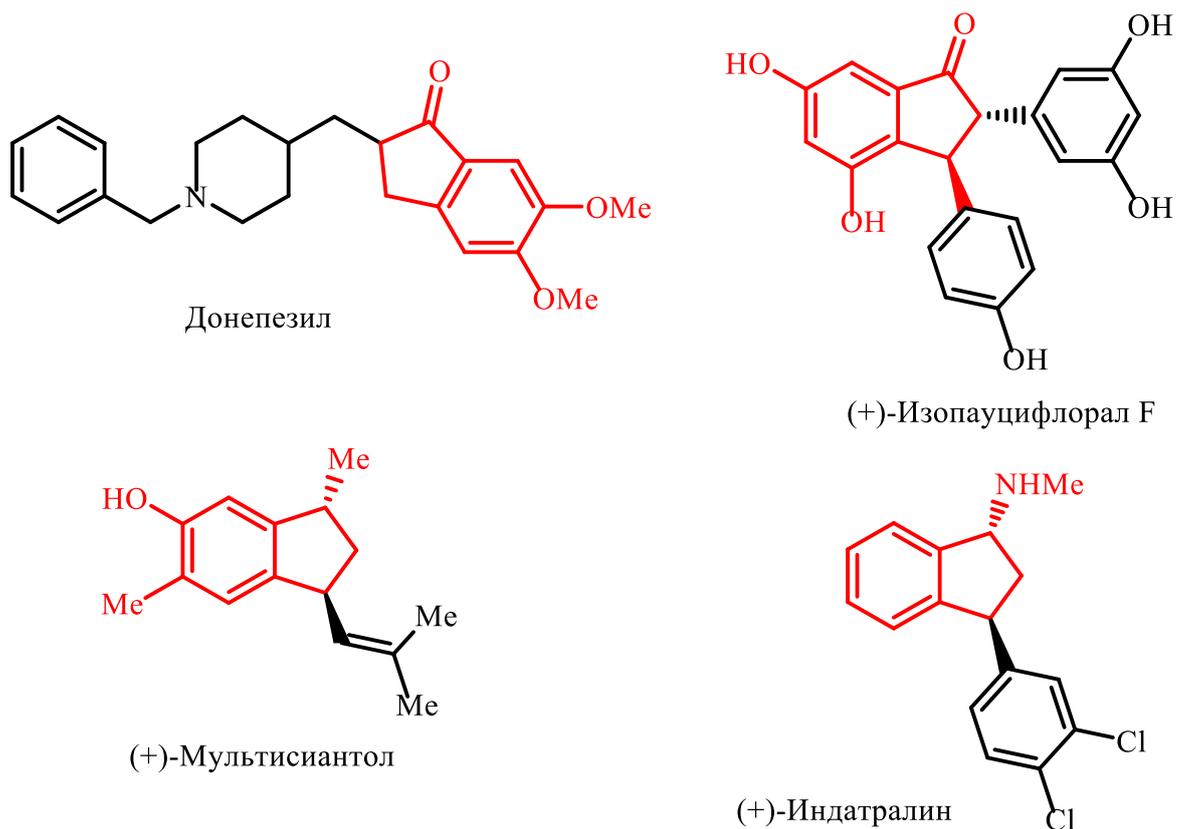
частности, биологической активностью [213]. Взаимодействием изоиндолин-1-она **32a** с реагентом Лавессона в толуоле получен изоиндолин-1-тион **33**.



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*)-*S*₃-Tuperphos в аналогичных условиях позволяет получить энантимерно обогащенные изоиндолин-1-оны до 90% *ee*. Однако энантиоселективность реакции сильно зависит от природы заместителей в исходных енамидах, что, возможно, объясняется существованием относительно стабильных атропоизомеров (ротамеров) енамидов в связи с высоким барьером вращения вокруг связи C-N. Данные результаты были нами опубликованы и представлены в работе [214].

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

Замещенные инданоны являются ключевыми фрагментами многих биологически активных соединений и лекарственных средств. Они также используются в качестве ключевых промежуточных соединений в стереоселективном синтезе некоторых фармацевтических препаратов и биологически активных соединений [215]. В частности, Донепезил применяют при терапии болезни Альцгеймера [130]. (+)-Изопауцифлорал F обладает противоостеопорозной активностью. На основе индивидуальных энантимеров 3-замещенных инданонов получены фармацевтические препараты - индатралин и мультисиантол [216].



В 2005 г. впервые был разработан синтез 3-арилндан-1-онов посредством палладий-катализируемой внутримолекулярной восстановительной циклизации *орто*-бромзамещенных халконов [217]. Долгое время осуществление асимметрических процессов внутримолекулярного сопряженного присоединения с участием арилгалогенидов представлялось проблематичным. Однако в 2007 г. группе Buchwald удалось осуществить внутримолекулярную циклизацию *орто*-замещенных халконов в 3-замещенные инданоны с высокой энантиоселективностью. В качестве уходящих групп авторы использовали трифлатную и нонафлатную [86]. Как предполагают авторы, последнее обстоятельство способствует реализации катионного механизма реакции, что, в свою очередь, определяет высокую энантиоселективность реакции. Позднее J.S. Zhou и сотр. [87] предложили оригинальный протокол циклизации *орто*-бромзамещенных халконов, обеспечивающий высокие энантиомерные избытки образующихся 3-замещенных инданонов. Соль аммония, генерируемая *in situ* из основания Хенига и бензойной кислоты, как предполагают авторы, способствует диссоциации бромидного лиганда из комплекса, продукта окислительного присоединения, и дальнейшей реализации катионного пути реакции. Принципиальным для достижения высокой

энантиоселективности являлось использование этиленгликоля в качестве растворителя, что было показано авторами в ряде контрольных экспериментов [87].

В нашем исследовании мы провели внутримолекулярную циклизацию *орто*-замещенных α,β -непредельных кетонов **19a-c,20-22** в присутствии комплексов Pd и Ni с различными коммерчески доступными лигандами. Задачей настоящего исследования было изучение влияния лигандного окружения комплексов палладия с доступными хиральными лигандами на каталитические свойства и энантиоселективность реакции. А также исследование влияния природы уходящей группы в *о*-замещенных халконах на ход реакции. Использование в качестве исходного соединения более экологически толерантного карбоната **22**. Кроме того, задачей являлось исследование возможности проведения реакции со стерически затрудненным адамантилсодержащим халконом **19b** и подбор оптимальной каталитической системы для ее реализации.

На первом этапе работы провели циклизацию *о*-замещенных халконов **19a, 20-22** с различными уходящими группами. Асимметрическое внутримолекулярное сопряженное присоединение было исследовано в присутствии комплекса [PdCl₂(S)-BINAP], а также комплексов Pd(0) и Ni(0), генерируемых *in situ* из различных предкатализаторов и хиральных бисфосфинов **L1b, L3–L8, L11** или бисоксазолина **L12**. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 7.

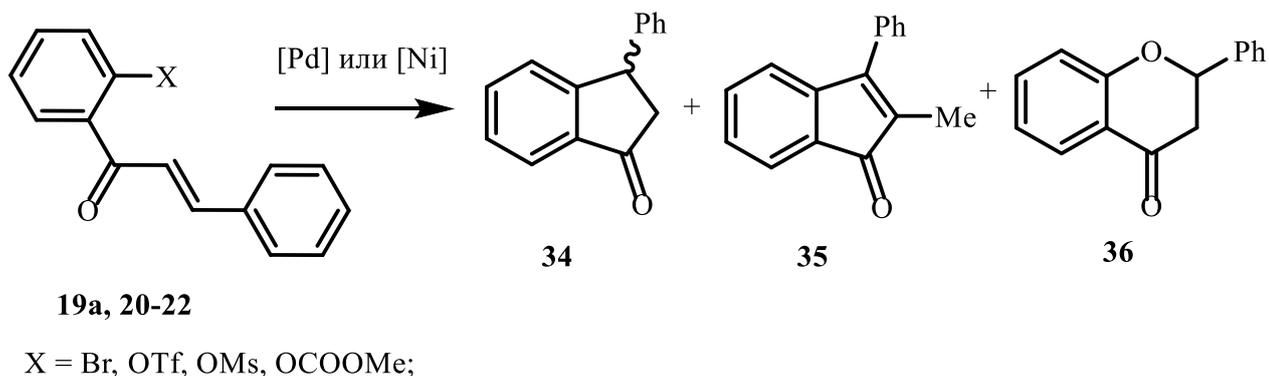


Таблица 7. Результаты внутримолекулярного арилирования *o*-замещенных халконов в присутствии различных каталитических систем

№	Метод	X	Катализатор	Конв., %	Содержание по ГЖХ, %			Выход, %			ее 34, %
					34	35	36	34	35	36	
1	A	Br	[PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂]	100	86	-	-	68	-	-	0
2	A	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)- BINAP]	100	82	-	-	62	-	-	0
3	B	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)- BINAP]	58	35	22	-	30	18	-	31 (<i>R</i>)
4 ^a	B	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)- BINAP]	100	35	35	-	20	21	-	45 (<i>R</i>)
5 ^b	B	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)- BINAP]	100	71	-	-	55	-	-	7 (<i>R</i>)
6 ^b	B	Br	Pd ₂ (dba) ₃ (<i>S</i>)-BINAP	93	34	30	-	25	15	-	6 (<i>R</i>)
7	B	Br	Pd(dba) ₂ (<i>S</i>)-BINAP	100	75	25	-	50	22	-	49 (<i>R</i>)
8 ^a	B	Br	Pd(dba) ₂ (<i>S</i>)-BINAP	100	26	52	-	20	45	-	14 (<i>R</i>)
9 ^r	B	Br	Pd(dba) ₂ (<i>S,S'</i> , <i>R,R'</i>)- TangPhos	100	-	12	-	-	-	-	-
10 ^d	B	Br	Pd(dba) ₂ (<i>R,R</i>)-Me- DUPHOS	100	-	20	-	-	-	-	-
11	B	Br	Pd(dba) ₂ (<i>S,S</i>)-DIPAMP	62	50	8	-	35	-	-	0
12	B	Br	PdCl ₂ (COD) (<i>S,S</i>)-DIPAMP	43	34	4	-	27	-	-	0
13	B	Br	Pd(dba) ₂ (<i>R,S_p</i>)- Josiphos	100	77	7	-	63	-	-	0
14	B	Br	Pd(dba) ₂	35	20	12	-	12	-	-	76

			(<i>R</i>)-C ₃ -Tunephos								(<i>S</i>)
15 ^e	B	Br	Pd(dba) ₂ (<i>R</i>)-SDP	100	100	-	-	73	-	-	85 (<i>R</i>)
16	C	Br	NiBr ₂ L12	51	37	-	-	30	-	-	83 (<i>R</i>)
17	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>S</i>)-BINAP	100	73	-	27	55	-	21	53 (<i>R</i>)
18 ^ж	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>S</i>)-BINAP	100	25	-	37	24	-	33	48 (<i>R</i>)
19	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>S,S',R,R'</i>)- TangPhos	39	26	-	13	23	-	7	74 (<i>S</i>)
20	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>R,R</i>)-Me- DUPHOS	0	-	-	-	-	-	-	-
21	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>R</i>)- BINAPHANE	26	8	10	-	-	-	-	н/о
22	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>S,S</i>)-DIPAMP	54	14	-	21	-	-	-	н/о
23	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>R,S_p</i>)- Josiphos	38	-	-	-	20	-	20	-
24	D	OTf	Pd(dba) ₂ (<i>R</i>)-C ₃ -Tunephos	35	19	-	15	12	-	7	83 (<i>S</i>)
25	D	OMs	Pd(dba) ₂ (<i>S</i>)-BINAP	55	-	-	22	-	-	15	-
26	D	OCOOMe	Pd(dba) ₂ (<i>S</i>)-BINAP	100	-	-	85	-	-	63	-

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. %); ^в Растворитель ПЭГ-400 ^г наряду с соединением **35** образуются халкон (73%) и 1,2-дифенилэтан-1-он (15%) ^д наряду с соединением **35** образуется 1,2-дифенилэтан-1-он (55%), ^е вместо CuN(Me)₂ использовали (*i*-Pr)₂EtN (3 экв.)

Метод С: предкатализатор 5 мольн.%, лиганд 6 мольн.%, Li₂CO₃ (3 экв.), Mn (3 экв.), H₂O (1 экв.), ТГФ:ДМФА 1:1 80 °С.

Метод D: Предкатализатор 5 мольн. %, лиганд 10 мольн.%, диметилциклогексиламин (2 экв.), диоксан, 100 °С; * ДМФА вместо диоксана.

Для надежного отнесения пиков энантиомеров при ВЭЖХ первоначально был получен рацемический 3-фенилинданон **34** путем циклизации халкона **19a** при катализе комплексом [PdCl₂(Ph₃P)₂] (таблица 7, строка 1, метод А). Далее с целью исследования влияния лигандного окружения на энантиоселективность реакции в качестве катализатора выбрали [PdCl₂(S)-BINAP]. К сожалению, попытка не увенчалась успехом и был получен рацемический продукт **34** с умеренным выходом (строка 2). Этот результат побудил нас к поиску условий, способствующих катионному пути протекания реакции. Ранее было показано, что использование третичных солей аммония в сочетании с ионными жидкостями и/или протонных полярных растворителей способствует диссоциации галогенидного лиганда и реализации катионного пути с существенным увеличением скорости реакции [218-221]. В связи с этим мы провели реакцию в присутствии соли аммония, генерируемой *in situ* из диметилциклогексиламина и бензойной кислоты (метод В). Избыток амина необходим для образования комплексного гидрида палладия на стадии, предшествующей восстановительному элиминированию продукта реакции. Реакцию проводили в смеси растворителей этиленгликоль / ТГФ. Такая модификация условий реакции позволила получить продукт **34** с энантиомерным избытком (*R*)-изомера 31% (строка 3). Однако, наряду с ожидаемым продуктом сопряженного присоединения, в этом случае также наблюдалось образование 2-метил-3-фенил-1*H*-инден-1-она **35**, который был выделен из реакционной смеси колоночной хроматографией. Использование карбоната серебра для связывания бромид-анионов привело к увеличению энантиомерного избытка (*R*)-изомера **34** до 45% (строка 4). Мы исследовали влияние различных способов генерации Pd(0) на выход продукта и энантиоселективность реакции. Известно, что диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H) является эффективным восстановителем фосфиновых комплексов Pd(II) до Pd(0) [222]. Каталитически активный комплекс был получен нами путем добавления 2 эквивалентов DIBAL-H к раствору [PdCl₂(S)-BINAP] в ТГФ при -20 °С. После выдержки к полученному раствору добавляли остальные компоненты. Добавление DIBAL-H в качестве восстановителя приводит к повышению выхода продукта **34** до 45% и снижению энантиоселективности реакции (7% *ee*, строка

5). Далее в качестве каталитической системы исследовали предкатализатор $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ в сочетании с (*S*)-BINAP в присутствии ПЭГ-400, что привело к образованию инданона с **34** с выходом 25% и энантиомерным избытком (*R*)-**34** 6% *ee* (строка 6).

С другой стороны, использование комплекса $\text{Pd}(\text{dba})_2$ в качестве предкатализатора в сочетании с (*S*)-BINAP позволило получить продукт **34** с выходом 50% и энантиомерным избытком (*R*)-изомера 49% (строка 7). Найденные условия обеспечивали наиболее высокую энантиоселективность, поэтому дальнейший скрининг лигандов проводился в соответствии с методом **B** при использовании в качестве предкатализатора $\text{Pd}(\text{dba})_2$.

В качестве лигандов был изучен ряд хиральных дифосфинов, хорошо зарекомендовавших себя во многих каталитических процессах, с широким диапазоном σ -донорных и π -акцепторных свойств и углами прикуса от 77° до 93° [223,224].

При использовании каталитических систем с фосфолановыми лигандами (*S,S',R,R'*)-TangPhos **L4** и (*R,R*)-Me-DuPhos **L10** наблюдалось, главным образом, образование халкона и 1,2-дифенилэтан-1-она (строки 9 и 10). Наблюдаемое направление реакции, вероятно, связано с более высокой скоростью обмена брома на водород в продукте окислительного присоединения по сравнению со скоростью внедрения и последующим быстрым восстановительным элиминированием халкона.

Наилучший выход 63% при высокой хемоселективности достигается в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2 / (\text{R},\text{S}_p)$ -Josiphos **L17** (строка 13). Однако в этом случае, как и с (*S,S*)-DIPAMP **L6**, образуется рацемический продукт (строки 11,12).

Энантиомерный избыток продукта (*S*)-**34** 76% был достигнут с использованием (*R*)- C_3 -Tunephos **L3** в сочетании с $\text{Pd}(\text{dba})_2$ в качестве предкатализатора (строка 14). Однако выход (*S*)-**34** в этих условиях был весьма низким вследствие малой скорости реакции. Стоит отметить, что продукт (*R*)-**34** удалось получить с выходом 73% и энантиомерным избытком 85% *ee* при использовании каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2 / (\text{R})$ -SDP **L11** (строка 15).

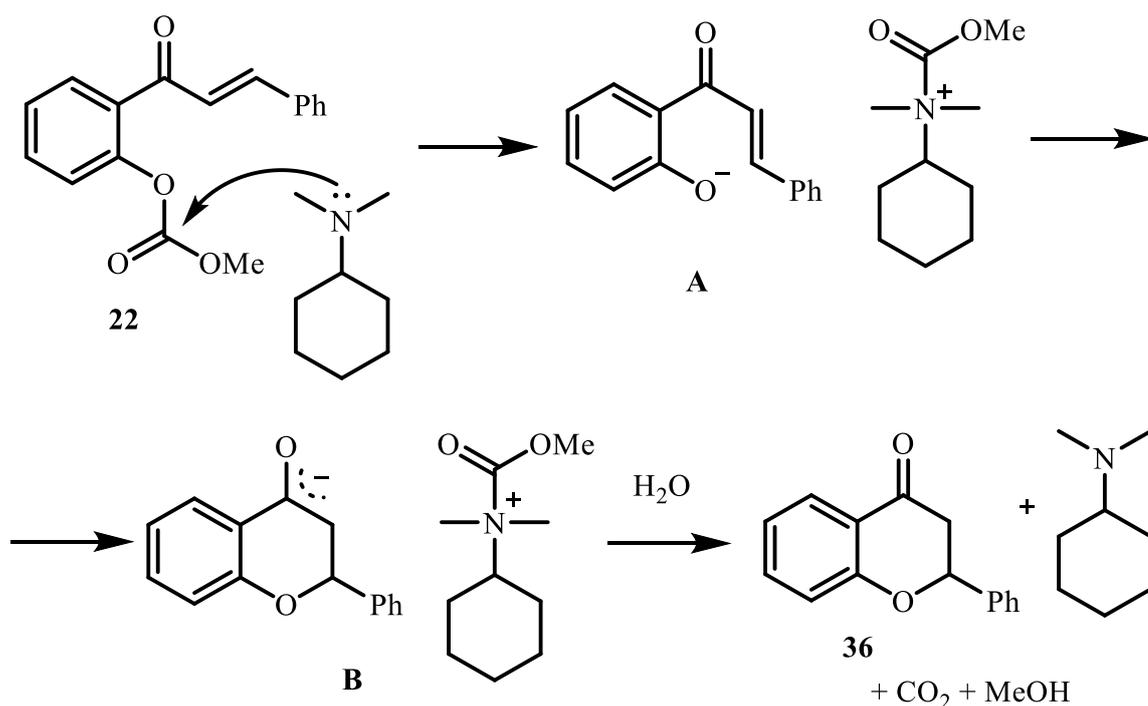
В качестве альтернативного варианта реакцию проводили в присутствии комплекса Ni, полученного из NiBr_2 и хирального лиганда **L12**. Продукт **34** получили с выходом 30% и энантиомерным избытком 83% *ee* (строка 16).

Использование трифлата **20** в качестве исходного соединения в целом приводит к образованию продукта **34** в нерацемическом виде. Так, например, при проведении

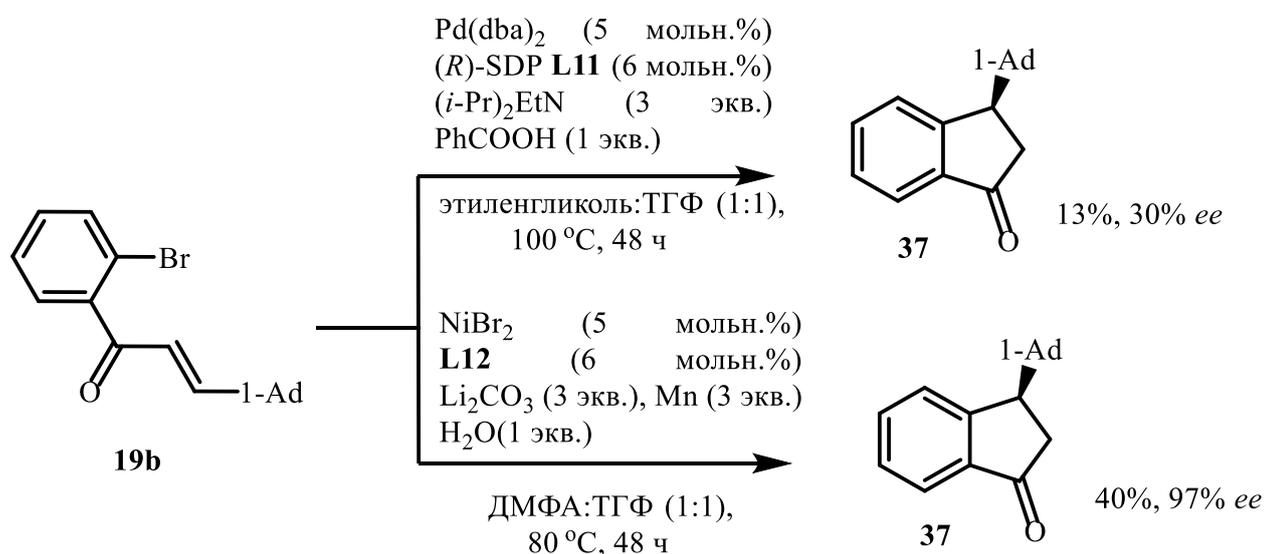
реакции в присутствии каталитической системы Pd(dba)₂/(*S*)-BINAP **L1b** в среде 1,4-диоксана продукт **34** был получен с энантиомерным избытком (*R*)-изомера 53% (строка 17). В отличие от бромида **19a**, реакция трифлата **20** при катализе Pd(dba)₂/(*S,S'*,*R,R'*)-TangPhos **L4** приводит к образованию инданона **34** с выходом 23% и энантиомерным избытком (*S*)-изомера 74% (строка 19).

Наиболее высокая энантиоселективность реакции была достигнута со структурно близким BINAP лигандом (*R*)-C₃-Tunephos **L4** (83%, строка 24). Отличительной особенностью циклизации с участием трифлата **20** является образование, наряду с инданоном **34**, 2-фенилхроман-4-она **36**. При использовании в качестве исходного соединения карбоната **22** образование продукта **36** зачастую становится доминирующим.

Хроманон **36** является продуктом внутримолекулярной нуклеофильной атаки фенолят-аниона по углероду кратной связи енонового фрагмента. Мы предполагаем, что генерирование фенолят-аниона **A** из мезилата **21** и карбоната **22** может быть связано с нуклеофильной атакой третичным амином по атомам серы мезилата или углероду карбонильной группы карбоната [225 -228]. Чтобы проверить эту гипотезу, мы провели контрольный эксперимент по методу **D** в условиях, аналогичных реакционным, но в отсутствие катализатора. Этот эксперимент показал, что хроманон **36** образуется в этом случае с выходом, близким к полученному в присутствии катализатора. Данные результаты опубликованы нами в работе [229].

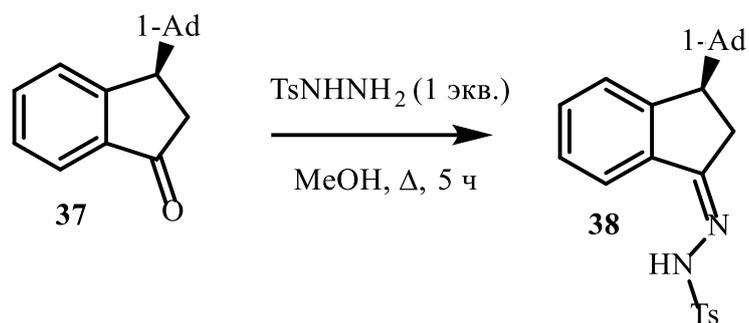


Известно, что наличие адамантанового фрагмента в структуре органического соединения модифицирует их биологическую активность за счет липофильных свойств адамантанового каркаса. Тем самым такие соединения могут вызывать дополнительный интерес в поиске новых лекарственных препаратов. Поэтому на следующем этапе мы провели циклизацию 3-(адамантан-1-ил)-1-(2-бромфенил)проп-2-ен-1-она **19b**. Первоначально реакцию проводили по методу А с использованием в качестве катализатора $[PdCl_2(Ph_3P)_3]$ в течение 48 ч при $100^\circ C$ с целью получения рацемического продукта для дальнейшего проведения анализа ВЭЖХ. Нам удалось получить 3-адамантилиндан-1-он **37** с выходом 33%. Далее мы предприняли попытки получения продукта **37** в нерацемическом виде. Для проведения реакции выбрали каталитическую систему, показавшую наилучший результат с *o*-замещенными халконами. Внутримолекулярную циклизацию проводили в присутствии каталитической системы $Pd(dba)_2 / (R)\text{-SDP L11}$, что привело к образованию продукта **37** с выходом 13% и энантиомерным избытком 30%. К сожалению, в случае адамантильного производного **19b** энантиоселективность реакции оказалась значительно ниже. В связи с этим, мы также провели реакцию в присутствии комплекса никеля, полученного *in situ* из $NiBr_2$ и бисоксазолинового лиганда **L12**. В данных условиях удалось получить продукт **37** практически в виде индивидуального энантиомера (97% *ee*) с выходом 40%.



Стоит отметить, что в случаях получения 3-фенилзамещенного инданона **34** комплексы палладия позволили получить продукт с лучшим выходом и энантиомерным избытком. Для получения 3-адамантилзамещенного инданона **37** наиболее подходящей оказалась каталитическая система на основе комплекса никеля.

Для определения абсолютной конфигурации инданона **37** был получен тозилгидразон **38** с количественным выходом взаимодействием соединения **37** с тозилгидразином.



Методом РСА была установлена (*R*)-конфигурация полученного соединения **38** (рисунок 7). Конфигурация инданона **37** предполагается по аналогии.

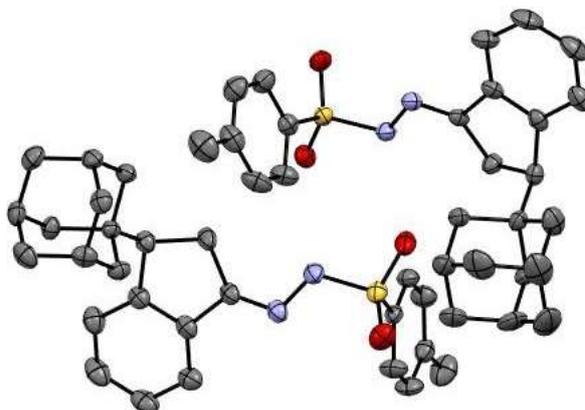
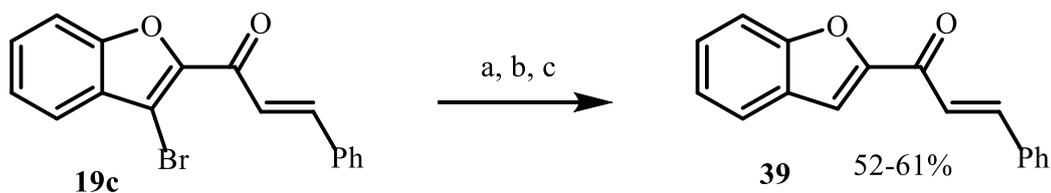


Рисунок 7. ORTEP-Диаграмма соединения **38**. Атомы углерода показаны серым, кислорода - красным, азота - синим, серы - желтым цветом; атомы водорода не указаны для ясности.

К сожалению, попытка получения 1-фенил-1,2-дигидро-3*H*-циклопенто[*b*]-бензофуран-3-она из производного бензофурана **19c** в условиях восстановительной реакции Хека не увенчалась успехом. Нами были протестированы различные каталитические системы на основе комплексов палладия, в результате реакции образовывался продукт **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.%), $\text{CuN}(\text{Me})_2$ (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, нами были исследованы различные каталитические системы на основе комплексов палладия и никеля с коммерчески доступными хиральными лигандами для получения 3-замещенных инданонов. В случае *o*-бромзамещенных халконов наиболее эффективной оказалась каталитическая система $\text{Pd}(\text{dba})_2 / (R)\text{-SDP}$, которая позволила получить 3-фенилиндан-1-он с энантиомерным избытком 85%. Для трифлат-замещенного халкона проведение реакции в системе $\text{Pd}(\text{dba})_2 / (R)\text{-C}_3\text{-Tunephos}$ способствовало получению продукта с энантиомерным избытком 83%. В случае адамантильного производного проведение реакции в присутствии комплекса никеля оказалось наиболее успешным. Впервые был получен 3-адамантилиндан-1-он с высоким энантиомерным избытком (97% *ee*).

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Общие сведения

ИК спектры получены на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S с использованием приставки НВПО Specac® Quest ATR. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR ECX-400 (400, 100, 162 МГц соответственно). Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д., КССВ определены в Гц. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan Trace DSQ с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Хромато-масс спектрометрические исследования проведены с использованием колонки ZB-5MS 30 м \times 0.32 мм, температура колонки: 80-320 $^{\circ}\text{C}$ (20 $^{\circ}\text{C}/\text{мин}$), газ-носитель – гелий. Масс-спектры высокого разрешения получены на масс-спектрометрах Bruker Ultraflex III MALDI-TOF/TOF и Agilent 6230 TOF LS/MS. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Для газожидкостной хроматографии использовался газовый хроматограф Thermo Scientific Focus GC, исследования проведены с использованием колонки ZB-5MS 30 м \times 0.32 мм, температура колонки: 80-320 $^{\circ}\text{C}$ (20 $^{\circ}\text{C}/\text{мин}$), газ-носитель – гелий. Температуры плавления не корректировались и определены на приборе OptiMelt MPA100. Угол вращения измеряли на приборе Rudolph Research Analytical (Autopol V Plus Automatic Polarimeter) на длине волны 589 нм в кювете длиной 10 см при температуре 25 $^{\circ}\text{C}$. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Silufol UV-254 и Sorbfil, проявление в УФ свете и парах йода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» M-60 и Marchery-Nagel Silica 60 (0.063-0.2 мм). Энантиомерный состав полученных соединений определен методом ВЭЖХ на приборе: Shimadzu Prominence LC-20AD (снабженном УФ-детектором) с использованием колонок ChiralpakAD-3 и Chiralpak AD-3R с неподвижной хиральной стационарной фазой. Условия анализа приведены для изученных соединений в экспериментальной части. Рентгеноструктурный анализ выполнен с использованием дифрактометра Bruker D8 QUEST. Имины **15a-k** [230, 231], N^1, N^2 -бис[(S)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамин [232], (1R,2R)- N^1, N^2 -диметилциклогексан-1,2-диамин [233], (1R,2R)- N^1, N^2 -дибензилциклогексан-1,2-диамин [234], (1R,2R)- N^1, N^2 -бис(4-метилбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин [235] получали аналогично ранее разработанным методикам.

3.2 Синтез непредельных субстратов

3.2.1 Синтез орто-галогенарилзамещенных амидов и простых эфиров

Общая методика синтеза N-ациламидов 3a,b, 9b. К раствору ациламида **1b-c** (16.70 ммоль) в 50 мл сухого ТГФ при перемешивании порциями добавляли гидрид натрия (0.73 г, 18.30 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли раствор (3-бромпропен-1-ил-2)бензола **2a** (3.94 г, 20.0 ммоль) или хлорангидрида 2-фенилакриловой кислоты **8** (3.6 г, 21.71 ммоль) в 20 мл сухого ТГФ. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч, затем выливали в 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органические вытяжки сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении.

N-(2-Бромфенил)-N-(2-фенилаллил)ацетамид (3a).

Получен по общей методике из N-(2-бромфенил)ацетамида **1b** (3.25 г, 16.70 ммоль). Продукт очищали

перекристаллизацией из гексана. Выход: 3.13 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 58-61°C. Спектр ИК, см⁻¹: 3283 (C_{sp}²-H), 3059 (C_{sp}²-H), 2963 (C_{sp}³-H), 2916 (C_{sp}³-H),

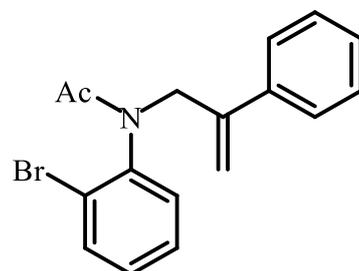
1659 (C=O), 1631 (C=C), 1573 (C=C), 1470, 1381, 1277, 1249, 1091, 1015, 907, 775, 752,

709, 682, 613, 594, 559. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.73 с (3H, CH₃), 3.92 д (1H,

²J_{HH}=14.8 Гц, CH₂-N), 5.00 с (1H, =CH₂), 5.35 с (1H, =CH₂), 5.74 д (1H, ²J_{HH}=14.8 Гц, CH₂-N), 6.67-6.69 м (1H, аром.), 7.14-7.17 м (2H, аром.), 7.27-7.34 м (3H, аром.), 7.42-7.45 м (2H, аром.), 7.62-7.64 м (1H, аром.).

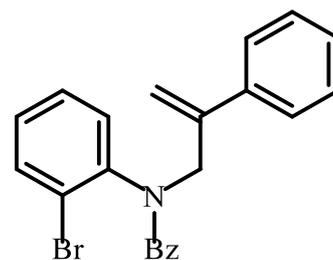
Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 22.7 (CH₃), 50.0 (CH₂-N), 116.9 (=CH₂), 123.7 (C_{аром.}), 126.4 (2CH_{аром.}), 128.0 (CH_{аром.}), 128.2 (2CH_{аром.}),

128.6 (CH_{аром.}), 129.8 (CH_{аром.}), 131.6 (CH_{аром.}), 133.8 (CH_{аром.}), 138.5 (C=CH₂), 140.5 (C_{аром.}), 143.5 (C_{аром.}), 170.4 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 331 [M+2]⁺ (16), 329 [M]⁺ (16), 289 (90), 287 (100), 250 (40), 206 (30), 196 (30), 186 (50), 184 (62), 155 (10), 130 (15), 117 (40), 115 (55), 103 (25), 91 (35), 77 (32). Вычислено для C₁₇H₁₆BrNO, %: C 61.83; H 4.88; N 4.24. Найдено, %: C 61.88, H 4.92, N 4.34.



***N*-(2-Бромфенил)-*N*-(2-фенилаллил)бензамид (3b).**

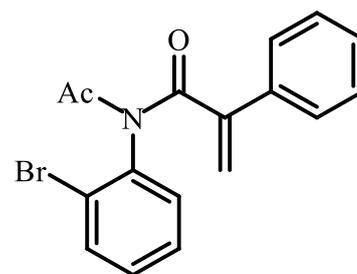
Получен по общей методике из *N*-(2-бромфенил)бензамида **1c** (4.59 г, 16.79 ммоль). Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир). Выход: 4.11 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 102-104°C.



Спектр ИК, см⁻¹: 3071 (C_{sp}²-H), 3024 (C_{sp}²-H), 2970 (C_{sp}³-H), 2943 (C_{sp}³-H), 1632 (C=O), 1600 (C=C), 1574 (C=C), 1474, 1447, 1369, 1350, 1281, 1254, 1219, 1150, 1065, 1030, 987, 907, 791, 768, 741, 710, 691, 667, 640, 567, 532. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 4.17 д (1H, ²J_{HH} = 15.2 Гц, CH₂-N), 5.16 с (1H, =CH₂), 5.41 с (1H, =CH₂), 5.97 д (1H, ²J_{HH} = 15.2 Гц, CH₂-N), 6.51 дд (1H, ³J_{HH} = 7.4 Гц, ⁴J_{HH} = 1.4 Гц, аром.), 6.90-6.98 м (2H, аром.), 7.05-7.09 м (2H, аром.), 7.13-7.20 м (3H, аром.), 7.28-7.37 м (3H, аром.), 7.43-7.52 м (3H, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 50.6 (CH₂-N), 116.8 (=CH₂), 123.4 (C_{аром.}), 126.6 (2CH_{аром.}), 127.5 (CH_{аром.}), 127.6 (2CH_{аром.}), 127.7 (2CH_{аром.}), 128.1 (CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 129.2 (CH_{аром.}), 129.6 (CH_{аром.}), 132.7 (CH_{аром.}), 133.4 (CH_{аром.}), 136.1 (C_{аром.}), 138.6 (C=CH₂), 140.7 (C_{аром.}), 143.6 (C_{аром.}), 170.8 (C=O). **Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %):** 393 [M+2]⁺ (8), 391 [M]⁺ (8), 312 (12), 286 (8), 260 (18), 258 (20), 207 (8), 115 (10), 105 (100), 77 (41). Вычислено для C₂₂H₁₈BrNO, %: C 67.36; H 4.63; N 3.57. Найдено, %: C 67.41, H 4.66, N 4.71.

***N*-Ацетил-*N*-(2-бромфенил)-2-фенилакриламид**

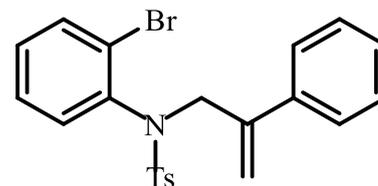
(9b). Получен по общей методике из *N*-(2-бромфенил)ацетамида **1b** (3.25 г, 16.70 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир:этилацетат 5:1). Выход: 2.46 г (43%), бесцветные кристаллы, т. пл. 90-92°C.



Спектр ИК, см⁻¹: 3101 (C_{sp}²-H), 3059 (C_{sp}²-H), 3032 (C_{sp}²-H), 1718 (C=O), 1689 (C=O), 1614 (C=C), 1575 (C=C), 1498, 1471, 1433, 1365, 1332, 1288, 1251, 1228, 1161, 1026, 925, 915, 786, 765, 758. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 2.47 с (3H, CH₃), 5.49 с (1H, =CH₂), 5.74 с (1H, =CH₂), 6.81-6.83 м (1H, аром.), 7.12-7.17 м (4H, аром.), 7.25-7.28 м (3H, аром.), 7.53-7.56 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 26.4 (CH₃), 118.7 (=CH₂), 124.3 (C_{аром.}), 126.3 (2CH_{аром.}), 128.1 (CH_{аром.}), 128.5 (CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 130.2 (CH_{аром.}), 131.3 (CH_{аром.}), 133.5 (CH_{аром.}), 135.8 (C_{аром.}), 137.3 (C=CH₂), 146.1 (C_{аром.}), 171.3 (C=O),

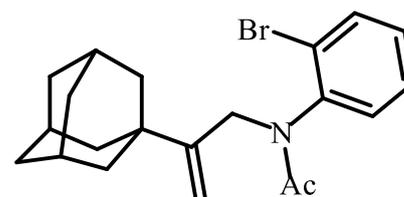
172.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 345 $[M+2]^+$ (8), 343 $[M]^+$ (8), 317 (10), 315 (10), 301 (7), 222 (42), 196 (10), 193 (8), 131 (4), 104 (10), 103 (100), 90 (8), 77 (30), 76 (10). Вычислено для $C_{17}H_{14}BrNO_2$, %: C 59.32; H 4.10; N 4.07. Найдено, %: C 59.37; H 4.17; N 4.16.

***N*-(2-Фенилаллил)-*N*-(2-бромфенил)-4-метилбензолсульфонамид (3c).** Смесь *N*-(2-бромфенил)-4-метилбензолсульфонамида **1a** (2.55 г, 7.80 ммоль), (3-бромпропен-1-ил-2)бензола **2a** (2.00 г, 10.1 ммоль) и K_2CO_3 (1.51 г, 10.9 ммоль) в 50 мл CH_3CN перемешивали при кипении в течение 8 ч. Растворитель упаривали при



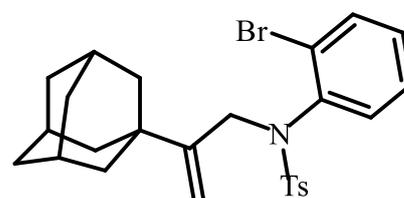
пониженном давлении. Продукт очищали перекристаллизацией из гексана. Выход: 1.97 г, (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 122-123°C. Спектр ИК, cm^{-1} : 3084 ($C_{sp^2}-H$), 3059 ($C_{sp^2}-H$), 2987 ($C_{sp^3}-H$), 2951 ($C_{sp^3}-H$), 2906 ($C_{sp^3}-H$), 1472, 1341(S=O), 1306, 1163, 1155 (S=O), 1092, 1072, 1049, 1028, 1007, 912, 895, 858, 818, 781, 768, 748, 712, 664, 654, 581, 559, 544. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.43 с (3H, CH_3), 4.72 д (1H, $^2J_{HH} = 12.9$ Гц, $\underline{CH_2-N}$), 4.83 д (1H, $^2J_{HH} = 12.9$ Гц, $\underline{CH_2-N}$), 5.11 с (1H, $CH_2=$), 5.26 с (1H, $CH_2=$), 6.72-6.74 м (м, 1H, аром.), 7.06-7.11 м (2H, аром.), 7.23-7.30 м (7H, аром.), 7.46-7.49 м (1H, аром.), 7.58 д (2H, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 21.7 (CH_3), 53.7 ($\underline{CH_2-N}$), 117.8 ($\underline{CH_2=}$), 125.2 ($C_{\text{аром.}}$), 126.7 ($2CH_{\text{аром.}}$), 127.4 ($CH_{\text{аром.}}$), 128.0 ($CH_{\text{аром.}}$), 128.1 ($2CH_{\text{аром.}}$), 128.3 ($2CH_{\text{аром.}}$), 129.6 ($2CH_{\text{аром.}}$), 129.7 ($CH_{\text{аром.}}$), 133.5 ($CH_{\text{аром.}}$), 133.8 ($CH_{\text{аром.}}$), 136.8 ($C_{\text{аром.}}$), 137.0 ($C_{\text{аром.}}$), 138.4 ($\underline{C=CH_2}$), 142.6 ($C_{\text{аром.}}$), 143.6 ($C_{\text{аром.}}$). Вычислено для $C_{22}H_{20}BrNO_2S$, %: C 59.73; H 4.56; N 3.17, S 7.25. Найдено, %: C 59.78; H 4.59 N 3.26, S 7.28.

***N*-(2-Адамантан-1-ил)аллил)-*N*-(2-бромфенил)ацетамид (3d).** К раствору *N*-(2-бромфенил)ацетамида **1b** (2.50 г, 11.70 ммоль) в 30 мл сухого ТГФ при перемешивании порциями добавляли гидрид натрия (0.70 г, 17.55 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем добавляли раствор 2-(адамантан-1-ил)аллилбромиды **2b** (3.59 г, 14.15 ммоль) в 20 мл сухого ТГФ. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 24 ч, затем промывали раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали $CHCl_3$ (3×15 мл). Органические вытяжки



сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир:этилацетат 10:1). Выход: 1.80 г (40%), желтые кристаллы, т. пл. 80-81°C. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3115 (C_{sp}²-H), 3060 (C_{sp}²-H), 3001 (C_{sp}²-H), 2899 (C_{sp}³-H), 2846 (C_{sp}³-H), 1674 (C=O), 1639 (C=C), 1585 (C=C), 1479, 1442, 1433, 1382, 1305, 1255, 1103, 1074, 1020, 977, 877, 771, 754, 725, 642, 613, 569, 501. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 1.52-1.69 м (12H, CH_{2Ad}), 1.82 с (3H, CH₃), 1.92 уш.с (3H, CH_{Ad}), 3.43 д (1H, ²J_{HH} = 16.0 Гц, CH₂-N), 4.84 д (1H, ²J_{HH} = 0.8 Гц, =CH₂), 4.96 д (1H, ²J_{HH} = 0.8 Гц, =CH₂), 5.09 д (1H, ²J_{HH} = 16.0 Гц, CH₂-N), 7.18-7.32 м (3H, аром.), 7.67 дд (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, ⁴J_{HH} = 1.6 Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 22.6 (CH₃), 28.5 (3CH_{Ad}), 36.9 (3CH_{2Ad}), 37.3 (C_{Ad}), 40.6 (3CH_{2Ad}), 48.1 (CH₂-N), 109.3 (CH₂=), 123.7 (C_{аром.}), 128.3 (CH_{аром.}), 129.7 (CH_{аром.}), 131.4 (CH_{аром.}), 133.9 (CH_{аром.}), 142.1 (C_{аром.}), 152.0 (C=CH₂), 170.4 (C=O). Вычислено для C₂₁H₂₆BrNO: С 64.95; Н 6.75; N 3.61. Найдено, %: С 64.99, Н 6.79, N 3.63.

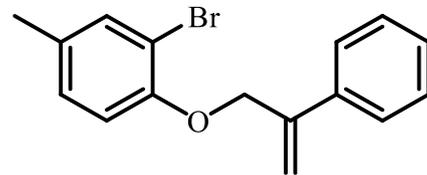
***N*-(2-Адамантан-1-ил)аллил)-*N*-(2-бромфенил)-4-метилбензолсульфонамид (3e).** Смесь *N*-(2-бромфенил)-4-метилбензолсульфонамида **1a** (1.16 г, 3.57 ммоль), 2-(1-адаманти)аллил бромида **2b** (1.0 г, 3.94 ммоль) и K₂CO₃ (0.69 г, 5.01 ммоль) в 25 мл CH₃CN перемешивали при кипении в течение 36 ч. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир: этилацетат 10:1). Выход: 1.2 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 99-101°C. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3100 (C_{sp}²-H), 3055 (C_{sp}²-H), 2903 (C_{sp}³-H), 2847 (C_{sp}³-H), 1628 (C=C), 1597 (C=C), 1467, 1450, 1337 (S=O), 1306, 1213, 1155 (S=O), 1091, 1066, 1029, 916, 860, 810, 771, 717, 661, 630, 578, 563, 544, 534. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 1.52-1.70 м (12H, CH_{2Ad}), 1.92 с (3H, CH_{Ad}), 2.41 с (3H, CH₃), 4.28 д (1H, ²J_{HH} = 13.5 Гц, CH₂-N), 4.36 д (1H, ²J_{HH} = 13.5 Гц, CH₂-N), 4.94 с (1H, CH₂=), 5.17 с (1H, CH₂=), 7.11-7.16 м (1H, аром.), 7.23-7.30 м (4H, аром.), 7.52 д (1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, аром.), 7.58 д (2H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 21.7 (CH₃), 28.6 (3CH_{Ad}), 36.8 (3CH_{2Ad}), 37.3 (C_{Ad}), 40.5 (3CH_{2Ad}), 50.5 (CH₂-N), 111.3 (CH₂=), 124.8 (C_{аром.}), 127.7 (CH_{аром.}), 128.0 (2CH_{аром.}), 129.5 (2CH_{аром.}), 129.6 (CH_{аром.}), 133.9 (CH_{аром.}), 134.1 (CH_{аром.}), 137.0 (C_{аром.}), 137.9 (C_{аром.}), 143.5 (C_{аром.}), 151.5 (C=CH₂). Вычислено для



$C_{26}H_{30}BrNO_2S$, %: С 62.40; Н 6.04; N 2.80, S 6.41. Найдено, %: С 62.45; Н 6.02; N 2.90, S 6.45.

2-Бром-4-метил-1-(2-фенилаллилокси)бензол (3f). Получали по описанной ранее методике [236]. Продукт очищали методом

колоночной хроматографии (элюент CCl_4). Выход: 76%, бесцветное масло. Спектр ИК, cm^{-1} : 3150 ($C_{sp^2}-H$), 3100 ($C_{sp^2}-H$), 3055 ($C_{sp^2}-H$), 2900 ($C_{sp^3}-H$), 2810 ($C_{sp^3}-H$), 1605 ($C=C$), 1493, 1450, 1382, 1285, 1250 ($C-O$), 1053 ($C-O$),



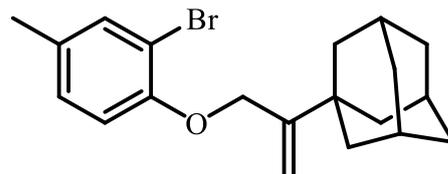
1023, 907, 775, 752, 702. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.29 с (3H, CH_3), 4.93 с (2H, $\underline{CH_2O}$), 5.58 д (1H, $^2J_{HH} = 0.8$ Гц, $=CH_2$), 5.62 д (1H, $^2J_{HH} = 0.8$ Гц, $=CH_2$), 6.86 д (1H, $^3J = 8.0$ Гц, аром.), 7.04 д (1H, $^3J = 8.0$ Гц, аром.), 7.38-7.39 м (4H, аром.), 7.50 м (2H, аром.).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 70.8 ($\underline{CH_2O}$), 112.3 ($C_{аром.}$), 113.9 ($CH_{аром.}$), 114.7 ($=CH_2$), 126.2 ($2CH_{аром.}$), 128.1 ($CH_{аром.}$), 128.6 ($2CH_{аром.}$), 128.9 ($CH_{аром.}$), 132.0 ($\underline{C}_{аром.}$), 133.9 ($CH_{аром.}$), 138.5 ($C_{аром.}$), 142.7 ($\underline{C=CH_2}$), 152.9 ($C-O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 304 [$M+2$] $^+$ (12), 302 [M] $^+$ (10), 287 (8), 224 (12), 209 (52), 208 (20), 179 (14), 165 (14), 152 (8), 145 (18), 115 (42), 103 (100), 91 (74), 78 (22), 77 (90), 65 (38), 63 (16), 51 (26).

Вычислено для $C_{16}H_{15}BrO$, %: С 63.38; Н 4.99. Найдено, %: С 63.42; Н 4.97.

1-(3-(2-Бром-4-метилфенокси)проп-1-ен-2-

ил)адамантан (3g). К раствору 2-бром-4-метилфенола **1d** (1.0 г, 5.78) добавляли карбонат калия (1.85 г, 13.37 ммоль) и 2-(адамантан-1-ил)аллилбромид **2b** (1.50 г, 5.88 ммоль), 5.35 ммоль) в 10 мл ацетонитрила. Полученную смесь



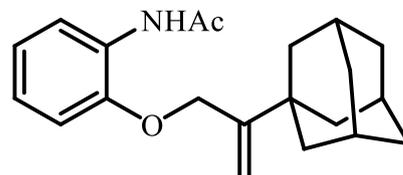
перемешивали при кипении в течение 24 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт **3g** очищали колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир). Выход: 0.6 г (31%), бесцветные кристаллы, т. пл. 71-72°C. Спектр ИК, cm^{-1} : 3050 ($C_{sp^2}-H$), 2916 ($C_{sp^3}-H$), 2872 ($C_{sp^3}-H$), 2848 ($C_{sp^3}-H$), 1637 ($C=C$), 1606 ($C=C$), 1498, 1446,

1381, 1284, 1255 ($C-O$), 1155, 1055 ($C-O$), 1029, 900, 873, 792, 621, 551. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.72 уш.с (6H, CH_{2Ad}), 1.80 уш.с (6H, CH_{2Ad}), 2.03 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.26 с (3H, CH_3), 4.59 с (2H, CH_2O), 5.06 д (1H, $^2J_{HH} = 0.8$ Гц, $CH_2=$), 5.26 д (1H, $^2J_{HH} = 0.8$ Гц, $CH_2=$), 6.77 д (1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, аром.), 7.02 д (1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, аром.), 7.36 с (1H, аром.).

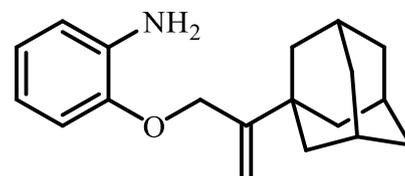
Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 20.3 (CH_3), 28.7 ($3CH_{Ad}$), 36.9 ($3CH_{2Ad}$), 41.4

(3CH_{2Ad}), 69.0 (CH₂), 110.1 (CH₂=), 111.9 (C_{аром.}), 113.2 (CH_{аром.}), 128.8 (CH_{аром.}), 131.4 (C_{аром.}), 133.8 (CH_{аром.}), 152.2 (C=CH₂), 153.1 (C-O). Вычислено для C₁₉H₂₃BrO, %: C 65.71; H 6.68. Найдено, %: C 65.78; H 6.70.

***N*-(2-(2-(Адамантан-1-ил)аллилокси)фенил)ацетамид (5).** К раствору 2.59 г (17.1 ммоль) *N*-(2-гидроксифенил)ацетамида **4** в 50 мл безводного ацетона прибавляли 3.32 г (24.0 ммоль) карбоната калия и, затем, по каплям при 0 °С и перемешивании 5.24 г (20.5 ммоль) бромида **2b**. Смесь кипятили при перемешивании 8 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, остаток разбавляли водой (50 мл), продукт экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), экстракт сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт **5** очищали перекристаллизацией из метанола. Выход: 3.03 г (54%), желтые кристаллы, т. пл. 92-95 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3414 (N-H), 2900 (C-H), 2846 (C-H), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.67-1.79 м (12H, CH_{2Ad}), 2.04 уш. с (3H, CH_{Ad}), 2.17 с (3H, CH₃), 4.61 с (2H, CH₂O), 5.09 с (1H, CH₂=C), 5.11 с (1H, CH₂=C), 6.85 дд (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, аром.), 6.94-7.00 м (2H, аром.), 7.81 уш. с (1H, NH), 8.34 дд (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 25.0 (CH₃), 28.6 (3CH_{Ad}), 36.9 (3CH_{2Ad}), 37.1 (C_{Ad}), 41.5 (3CH_{2Ad}), 68.9 (CH₂O), 111.0 (CH₂=C), 111.4 (CH_{аром.}), 119.9 (CH_{аром.}), 121.3 (CH_{аром.}), 123.6 (CH_{аром.}), 128.0 (C_{аром.}), 147.1 (C_{аром.}), 152.4 (CH₂=C), 168.1 (C=O). Вычислено для C₂₁H₂₇NO₂, %: C 77.50; H 8.36; N 4.30. Найдено, %: C 77.92; H 8.34; N 4.24.

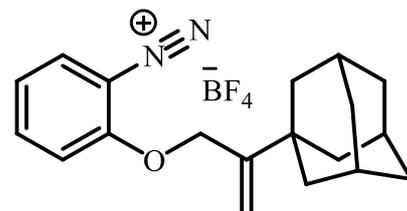


2-(2-(Адамантан-1-ил)аллилокси)анилин (6). В смеси 12 мл этанола и 2.4 мл воды растворяли 2.55 г (63.8 ммоль) гидроксида натрия. К полученному раствору добавляли 2.72 г (8.37 ммоль) ацетамида **5**. Реакционную смесь перемешивали при кипячении 12 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 2М HCl до pH 6. Продукт экстрагировали этилацетатом (25 мл). Экстракт промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме. Выход: 2.31 г (94%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.69-1.80 м (12H, CH_{2Ad}), 2.04 уш. с (3H, CH_{Ad}), 3.82 уш. с (2H, NH₂), 4.58 с (2H, CH₂O), 5.07 с (1H, CH₂=C), 5.19 с (1H, CH₂=C), 6.71-6.74 м (2H, аром.), 6.78-6.81 м (2H, аром.).



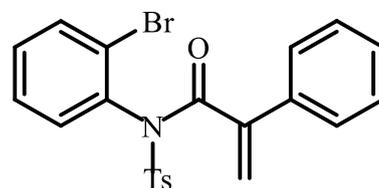
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 28.7 (3 CH_{Ad}), 36.9 (3 CH_2Ad), 37.1 (C_{Ad}), 41.4 (3 CH_2Ad), 68.3 (CH_2O), 110.2 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 111.9 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 115.2 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 118.4 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 121.2 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 153.0 ($\text{CH}_2=\text{C}$). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$, %: С 80.52; Н 8.89; N 4.94. Найдено, %: С 80.96; Н 8.72; N 4.87.

Тетрафторборат 2-(2-(адамантан-1-ил)аллилокси)фенилдиазония (7). К суспензии 2.26 г (7.97 ммоль) анилина **6** в 10 мл воды добавляли при 0 °С 5.7 мл 48% HBF_4 , затем по каплям прибавляли раствор 0.606 г (8.78 ммоль) нитрита натрия в 3.4 мл воды. Смесь перемешивали при 0 °С 30 мин, затем 30 мин при комнатной температуре. Полученную соль



диазония **7** отфильтровывали и сушили при комнатной температуре. Продукт **7** очищали пересаживанием из насыщенного раствора в ацетоне метил-*трет*-бутиловым эфиром. Выход: 1.52 г (50%), оранжевые кристаллы, т. пл. 93-95 °С (разл.). **Спектр ИК, см^{-1} :** 3113 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3098 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2908 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2885 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2276 ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1589 ($\text{C}=\text{C}$). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.:** 1.65-1.74 м (12H, CH_2Ad), 2.03 уш. с (3H, CH_{Ad}), 4.95 с (2H, CH_2O), 5.13 с (1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.15 с (1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 7.25-7.29 м (2H, аром.), 8.00-8.05 м (1H, аром.), 8.45-8.48 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.:** 28.4 (3 CH_{Ad}), 36.7 (3 CH_2Ad), 37.1 (C_{Ad}), 41.1 (3 CH_2Ad), 71.9 (CH_2O), 101.1 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 113.0 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 115.0 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 123.4 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 133.1 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 144.2 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 149.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 162.8 ($\text{CH}_2=\text{C}$). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}$, %: С 59.71; Н 6.07; N 7.33. Найдено, %: С 59.88; Н 6.01; N 7.18.

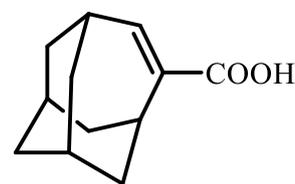
***N*-(2-Бромфенил)-2-фенил-*N*-тозилакриламид (9a).** К охлажденному до 0°С раствору *N*-(2-бромфенил)-4-метилбензолсульфонамида **1a** (2.20 г, 6.75 ммоль) и Et_3N (1.02 г, 10.1 ммоль) в 42 мл CH_2Cl_2 по каплям добавляли раствор хлорангидрида 2-фенилакриловой кислоты **8** (1.46 г, 8.78 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.4М). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт **9a** очищали колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/ EtOAc 7%). Выход: 1.47 г (48%), бесцветные кристаллы, т. пл. 141-143°С. **Спектр ИК, см^{-1} :** 3061 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3026 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$),



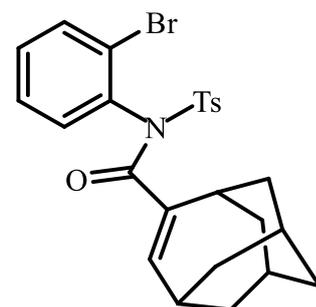
2922 (C_{sp^3-H}), 2852 (C_{sp^3-H}), 1695 (C=O), 1476, 1363 (S=O), 1168, 1155 (S=O), 1082, 968, 929, 815, 761, 704. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.46 с (3H, CH_3), 5.37 с (1H, = CH_2), 5.73 с (1H, = CH_2), 6.71 дд (1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, аром.), 6.89-6.93 м (3H, аром.), 7.07-7.12 м (1H, аром.), 7.14-7.18 м (2H, аром.), 7.21-7.23 м (1H, аром.), 7.34 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.47 дд (1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, аром.), 8.01 д (2H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 21.8 (CH_3), 120.9 (CH_2), 125.2 ($C_{аром.}$), 126.0 ($2CH_{аром.}$), 127.3 ($CH_{аром.}$), 128.5 ($CH_{аром.}$), 128.6 ($CH_{аром.}$), 129.3 ($CH_{аром.}$), 130.0 ($2CH_{аром.}$), 130.7 ($CH_{аром.}$), 133.4 ($CH_{аром.}$), 133.8 ($CH_{аром.}$), 134.8 ($C_{аром.}$), 135.6 ($C_{аром.}$), 135.9 ($C_{аром.}$), 144.9 ($C=CH_2$), 145.3 ($C_{аром.}$), 168.9 (C=O). Вычислено для $C_{22}H_{18}BrNO_3S$, %: C 57.90; H 3.98; N 3.07; S 7.03. Найдено, %: C 57.95; H 3.95; N 3.17; S 7.13.

Синтез *N*-(2-Бромфенил)-*N*-тозилтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамида **13**

Гомоадамантен-4-карбоновая кислота (11). Этилтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксилат **10** получен по известной методике [124]. К раствору этилтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксилата **10** (2.56 г, 11.64 ммоль) в 24 мл диоксана добавляли раствор KOH (5.70 г, 0.102 моль) в 24 мл воды и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем растворитель отгоняли при пониженном давлении, разбавляли водой и подкисляли при охлаждении концентрированной HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили. Выход: 1.78 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167-168 °C. Спектр ИК, cm^{-1} : 3419 (O-H), 2902 (C_{sp^3-H}), 2846 (C_{sp^3-H}), 1660 (C=O), 1529, 1458, 1342, 1226, 1216, 1155, 1101, 1076, 1058, 1002, 804, 655, 526. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.68-1.84 м (10H, CH_2), 2.11-2.12 м (2H, CH), 2.49-2.52 м (1H, CH), 3.05-3.08 м (1H, CH), 7.49 дд (1H, $^3J_{HH} = 9.2$ Гц, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 29.1 (2CH), 30.5 (CH), 31.9 (CH), 32.7 (2 CH_2), 33.2 (2 CH_2), 36.3 (CH_2), 141.3 (C=), 152.2 (CH=), 173.2 (C=O). Вычислено для $C_{12}H_{16}O_2$: C 74.97; H 8.39. Найдено, %: C 74.95; H 8.42.



***N*-(2-Бромфенил)-*N*-тозилтрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундец-4-ен-4-карбоксамид (13).** К перемешиваемому раствору гомоадамантен-4-карбоновой кислоты **11** (0.86 г, 4.47 ммоль) в 19 мл CH_2Cl_2 при 0°C добавляли оксалилхлорид (1.13 г, 8.96 ммоль), 2 капли ДМФА и полученную смесь перемешивали при



комнатной температуре в течение 24 ч. Затем растворитель отгоняли при пониженном давлении, получая хлорангидрид **12**. Далее гидрид натрия (0.2 г, 5.0 ммоль) добавляли к раствору *N*-(2-бромфенил)-4-метилбензолсульфонамида **1a** (1.45 г, 4.47 ммоль) в 10 мл ТГФ. К полученной смеси в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор хлорангирида гомоадамантен-4-карбоновой кислоты **12** в 10 мл ТГФ и перемешивали в течение 24 ч. Затем реакционную смесь промывали насыщенным раствором Na₂CO₃, экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт **13** очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄). Выход: 1.2 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150-151°C. Спектр ИК, см⁻¹: 3024 (C_{sp}²-H), 2912 (C_{sp}³-H), 2845 (C_{sp}³-H), 1687 (C=O), 1647 (C=C), 1595 1470, 1437, 1361 (S=O), 1273, 1236, 1199, 1161 (S=O), 1070, 1010, 960, 945, 856, 812, 786, 763, 696. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.24-1.61 м (10H, CH₂), 1.91 с (2H, CH), 2.18-2.20 м (1H, CH), 2.42 с (3H, CH₃), 2.52-2.55 м (1H, CH), 6.50 дд (1H, ³J_{HH} = 9.2 Гц, ⁴J_{HH} = 1.6 Гц, CH), 7.22-7.29 м (3H, аром.), 7.36-7.40 м (1H, аром.), 7.44-7.46 м (1H, аром.), 7.58 дд (1H, ³J_{HH} = 6.8 Гц, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц, аром.), 7.91 д (2H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 21.8 (CH₃), 28.9 (CH), 31.8 (2CH), 32.4 (CH₂), 33.3 (2CH₂), 33.8 (CH), 36.0 (2CH₂), 124.8 (C_{аром.}), 128.1 (CH_{аром.}), 129.2 (CH_{аром.}), 129.9 (CH_{аром.}), 130.6 (CH_{аром.}), 133.9 (CH_{аром.}), 134.1 (CH_{аром.}), 136.2 (C_{аром.}), 137.4 (C_{аром.}), 143.9 (C=), 144.9 (C_{аром.}), 147.5 (CH=), 171.9 (C=O). Вычислено для C₂₅H₂₆BrNO₃S, %: C 60.00; H 5.24; N 2.80, S 6.41. Найдено, %: C 60.06, H 5.29, N 2.82, S 6.46.

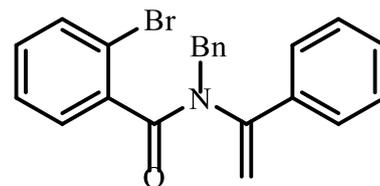
3.2.2 Синтез енамидов

Общая методика получения енамидов. К смеси имина **15a-k** (13.85 ммоль) и Et₃N (1.54 г, 15.23 ммоль) в 20 мл безводного бензола при перемешивании при 6—8 °С добавляли раствор хлорангирида *o*-бромбензойной кислоты **14** (2.78 г, 13.85 ммоль) в 10 мл бензола. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем кипятили 30 мин или 5 ч (для *N*-метилзамещенных енамидов **16g-k**) при перемешивании. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме.

***N*-Бензил-2-бром-*N*-(1-фенилвинил)бензамид (16a).** Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир—EtOAc, 98 : 2).

Выход: 3.5 г (65%), желтые кристаллы, т. пл. 74-76 °С.

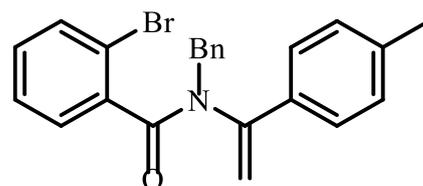
Спектр ИК, см⁻¹: 3033 (C_{sp}²-H), 3028 (C_{sp}²-H), 2960 (C_{sp}³-H), 1645 (C=O), 1624 (C=C), 1492, 1392, 1357, 1332, 1249, 1078, 1026, 977, 927, 781, 765, 746, 732, 723, 709, 692, 669, 650, 632, 621, 613, 551. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 5.00 с (1H,



CH₂=), 5.22 с (1H, CH₂=), 7.03-7.11 м (3H, аром), 7.24-7.36 м (8H, аром), 7.39 д (2H, ³J_{HH} = 6.4 Гц, аром), 7.44-7.46 м (1H, аром). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 50.2 (CH₂Ph), 114.3 (CH₂=), 120.7 (C_{аром}), 126.1 (2CH_{аром}), 126.8 (CH_{аром}), 127.0 (CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.8 (2CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 129.3 (2CH_{аром}), 130.0 (CH_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 136.2 (C_{аром.}), 137.1 (C_{аром.}), 138.5 (C_{аром.}), 145.5 (C=CH₂), 169.3 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₈BrNO, %: С 67.36; Н 4.62; N 3.57. Найдено, %: С 67.40; Н, 4.63; N, 3.60.

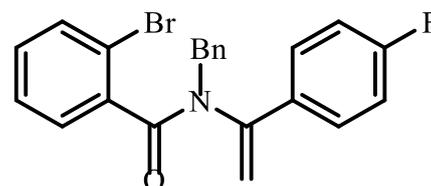
N-Бензил-2-бром-N-(1-п-толилвинил)бензамид (16b). Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:

петролейный эфир—EtOAc, 98 : 2). Выход: 3.9 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 113-114 °С. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3150 (C_{sp}²-H), 3100 (C_{sp}²-H), 3050 (C_{sp}²-H), 2924 (C_{sp}³-H), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1587, 1494, 1471, 1429,



1396, 1300, 1242, 1161, 1126, 1078, 1029, 975, 904, 829, 765, 736, 727, 678, 663, 634. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 2.36 с (3H, CH₃), 4.92 с (1H, CH₂=), 5.18 с (1H, CH₂=); 7.02-7.08 м (2H, аром), 7.09-7.15 м (3H, аром), 7.20 д (2H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром), 7.25-7.33 м (3H, аром), 7.38 д (2H, ³J_{HH} = 6.8 Гц, аром), 7.45-7.47 м (1H, аром). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 21.3 (CH₃), 49.9 (CH₂Ph), 113.7 (CH₂=), 120.7 (C_{аром}), 126.1 (2CH_{аром}), 126.7 (CH_{аром}), 126.8 (CH_{аром}), 127.6 (CH_{аром}), 128.4 (2CH_{аром}), 129.3 (2CH_{аром}), 129.6 (2CH_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 133.1 (C_{аром.}), 137.1 (C_{аром.}), 138.6 (C_{аром.}), 139.1 (C_{аром.}), 145.3 (C=CH₂), 169.3 (C=O). Вычислено для C₂₃H₂₀BrNO, %: С 67.99; Н 4.96; N 3.45. Найдено, %: С 68.05; Н 4.93; N 3.41.

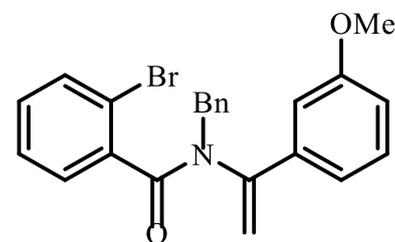
N-Бензил-2-бром-N-[1-(4-фторфенил)винил]бензамид (16c). Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир—EtOAc, 98 : 2). Выход: 1.7 г (30%),



желтые кристаллы, т. пл. 67-69 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3061 (C_{sp}²-H), 3050 (C_{sp}²-H), 2950 (C_{sp}³-H), 1643 (C=O), 1624 (C=C), 1600 (C=C), 1506, 1427, 1396, 1311, 1236, 1165, 1078, 1029, 966, 914, 842, 756, 742, 725, 713, 696, 597, 536, 501. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 5.01 с (1H, CH₂=), 5.16 с (1H, CH₂=), 6.94-7.42 м (13H, аром). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 50.5 (CH₂Ph), 114.0 (CH₂=), 115.7 д (²J_{CF} = 22.0 Гц, 2CH_{аром}), 120.6 (C_{аром}), 126.8 (CH_{аром}), 127.0 (CH_{аром}), 127.8 (CH_{аром}), 127.9 д (³J_{CF} = 8.6 Гц, 2CH_{аром}); 128.5 (2CH_{аром}), 129.3 (2CH_{аром}), 130.1 (CH_{аром}), 132.6 (C_{аром}), 132.9 (CH_{аром}), 137.0 (C_{аром}), 138.4 (C_{аром}), 144.8 (C=CH₂), 163.0 д (¹J_{CF} = 247.9 Гц, CF), 169.2 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃) δ, м.д.: -112.2. Вычислено для C₂₂H₁₇BrFNO, %: С 64.40; Н 4.18; N 3.41. Найдено, %: С 64.49; Н 4.22; N 3.43.

N-Бензил-2-бром-N-(1-(3-метоксифенил)винил)бензамид (16d). Продукт

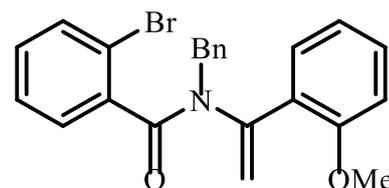
очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир—EtOAc, 98 : 2). Выход: 3.7 г (64%), желтое масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3050 (C_{sp}²-H), 3028 (C_{sp}²-H), 2924 (C_{sp}³-H), 1645 (C=O), 1600 (C=C), 1587, 1471, 1429, 1394, 1323, 1300, 1242, 1162, 1126, 1047, 1029, 975,



904, 840, 765, 736, 727, 700, 634, 597. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 3.74 с (3H, CH₃O), 5.02 с (1H, CH₂=), 5.22 с (1H, CH₂=), 6.68-6.76 м (1H, аром), 6.78—6.88 м (2H, аром), 7.00-7.14 м (3H, аром), 7.15-7.36 м (4H, аром), 7.38-7.46 м (3H, аром). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 50.5 (CH₂Ph), 55.4 (CH₃O), 111.7 (CH_{аром}), 114.4 (CH₂=), 114.5 (CH_{аром}), 118.6 (CH_{аром}), 120.6 (C_{аром}), 126.8 (CH_{аром}), 127.1 (CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 129.4 (2CH_{аром}), 129.8 (CH_{аром}), 130.0 (CH_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 137.1 (C_{аром}), 137.9 (C_{аром}), 138.5 (C_{аром}), 145.6 (C=CH₂), 159.9 (C=OCH₃), 169.2 (C=O). Вычислено для C₂₃H₂₀BrNO₂, %: С 65.41; Н 4.77; N 3.32. Найдено, %: С 65.50; Н, 4.80; N, 3.29.

N-Бензил-2-бром-N-(1-(2-метоксифенил)винил)бензамид (16e). Продукт

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир—EtOAc, 98 : 2). Выход: 3.9 г (67%), желтое масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (C_{sp}²-H), 3028 (C_{sp}²-H), 2939 (C_{sp}³-H), 2835 (C_{sp}³-H), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1597, 1489, 1463, 1454, 1433, 1388, 1352, 1278, 1242, 1180, 1161,

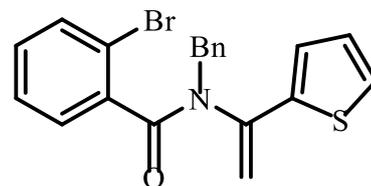


1139, 1109, 1076, 1045, 1022, 968, 945, 889, 819, 742, 696. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 3.83 с (3H, CH₃O), 5.03 с (1H, CH₂=), 5.07 с (1H, CH₂=), 6.73-6.76 м (1H, аром.),

6.79-6.85 м (2H, аром.), 7.06-7.11 м (2H, аром.), 7.02-7.35 м (5H, аром.), 7.40-7.42 м (3H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 51.2 (CH_2Ph), 55.5 (CH_3O), 110.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 115.4 ($\text{CH}_2=$), 120.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 120.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.1 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 156.9 ($\text{C}=\text{O}$), 168.9 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$, %: С 65.41; Н 4.77; N 3.32; Найдено, %: С 65,52; Н 4,80; N 3, 30.

***N*-Бензил-2-бром-*N*-(1-(тиофен-2-ил)винил)бензамид (16f).** Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир—EtOAc, 98 : 2). Выход: 3.1 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 83-84 °С.

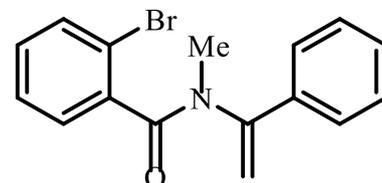
Спектр ИК, cm^{-1} : 3100 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3050 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3028 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2924, 1647 ($\text{C}=\text{O}$), 1618 ($\text{C}=\text{C}$), 1587, 1471, 1456, 1396, 1340, 1309, 1242, 1222, 1126,



1029, 975, 904, 840, 765, 736, 727, 702, 678, 665, 632, 599. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 4.88 с (1H, $\text{CH}_2=$), 5.15 с (1H, $\text{CH}_2=$), 6.97-7.00 м (1H, аром.), 7.03-7.07 м (1H, аром.), 7.08-7.13 м (2H, аром.), 7.16-7.20 м (1H, аром.), 7.21-7.24 м (1H, аром.), 7.27-7.35 м (3H, аром.), 7.40-7.44 м (2H, аром), 7.46-7.49 м (1H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 50.1 (CH_2Ph), 114.2 ($\text{CH}_2=$), 120.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.4 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 169.0 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrNOS}$, %: С 60.31; Н 4.05; N 3.52, S 8.05; Найдено, %: С 60.40; Н 4.07; N 3.53, S 8.08.

2-Бром-*N*-метил-*N*-(фенилвинил)бензамид (16g). Продукт очищали перекристаллизацией из этилацетата. Выход: 2.76 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 97-99 °С.

Спектр ИК, cm^{-1} : 3053 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2933 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1641 ($\text{C}=\text{O}$), 1629 ($\text{C}=\text{C}$), 1589, 1575, 1564, 1496, 1444, 1419, 1375, 1321, 1209, 1186, 1172, 1157, 1120, 1095, 1078, 1062, 1026, 975, 947, 927, 908, 898,

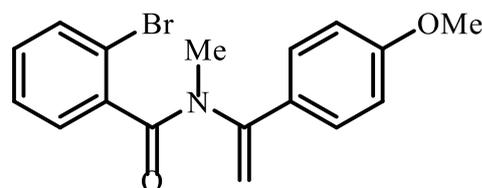


867, 800, 767, 748, 725, 705, 688, 663, 651, 630, 572, 561. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 3.33 с (3H, CH_3), 5.26 с (1H, $\text{CH}_2=$), 5.29 с (1H, $\text{CH}_2=$), 6.99-7.07 м (3H, аром.), 7.29 с (5H, аром.), 7.42 д (1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 36.2 (CH_3), 112.1 ($=\text{CH}_2$), 120.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.7 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.3 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8

(2CH_{аром.}), 128.9 (CH_{аром.}), 129.9 (CH_{аром.}), 132.8 (CH_{аром.}), 136.4 (C_{аром.}), 138.6 (C_{аром.}), 148.1 (C=CH₂), 169.4 (C=O). **Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %):** 317 [M+2]⁺ (3), 315 [M]⁺ (3), 236 (14), 208 (32), 183 (28), 155 (14), 91 (10), 77 (11). Вычислено для C₁₆H₁₄BrNO, %: C 60.78; H 4.46; N 4.43. Найдено, %: C 60.73; H 4.44; N 4.41.

2-Бром-N-метил-N-(1-(4-метоксифенил)винил)бензамид (16h). Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 2.25 г (47%), бесцветные кристаллы, т. пл. 96-97 °С.

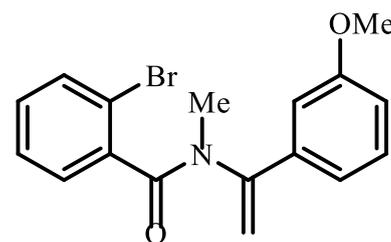
Спектр ИК, см⁻¹: 3070 (C_{sp²}-H), 3037 (C_{sp²}-H), 2962 (C_{sp³}-H), 2931 (C_{sp³}-H), 2839 (C_{sp³}-H), 1641 (C=O), 1624 (C=C), 1604, 1589, 1573, 1562, 1510, 1475, 1456,



1440, 1427, 1415, 1317, 1301, 1257, 1207, 1178, 1166, 1122, 1085, 1060, 1026, 1006, 958, 912, 887, 833, 815, 779, 758, 748, 721, 705, 696, 653, 634, 617, 565, 542, 511. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 3.29 с (3H, CH₃), 3.79 с (3H, CH₃O), 5.14 с (1H, CH₂=), 5.17 с (1H, CH₂=), 6.82 д (2H, ³J_{HH} = 8.4 Гц, аром.), 7.01-7.05 м (3H, аром.), 7.24 д (2H, ³J_{HH} = 9.2 Гц, аром.), 7.43 д (1H, ³J_{HH} = 8.4 Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 35.9 (CH₃), 55.5 (CH₃O), 110.3 (=CH₂), 114.2 (2CH_{аром.}), 120.5 (C_{аром.}), 126.7 (CH_{аром.}), 127.1 (CH_{аром.}), 127.3 (2CH_{аром.}), 128.7 (C_{аром.}), 129.9 (CH_{аром.}), 132.8 (CH_{аром.}), 138.7 (C_{аром.}), 147.6 (C=CH₂), 160.2 (COMe), 169.4 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₆BrNO₂, %: C 58.98; H 4.66; N 4.05. Найдено, %: C 60.06; H 4.70; N 4.09.

2-Бром-N-метил-N-(1-(3-метоксифенил)винил)бензамид (16i). Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄:CHCl₃ 4:1). Выход 1.92 г (40%), желтые кристаллы, т. пл. 90-91 °С.

Спектр ИК, см⁻¹: 3250 (C_{sp²}-H), 3057 (C_{sp²}-H), 2993 (C_{sp³}-H), 2968 (C_{sp³}-H), 2939 (C_{sp³}-H), 2835 (C_{sp³}-H), 1629 (C=O), 1587 (C=C), 1489, 1429, 1371, 1327, 1317,

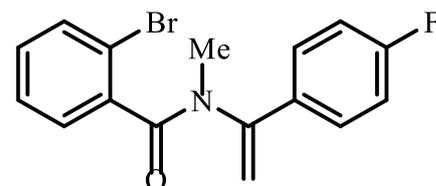


1274, 1246, 1197, 1178, 1163, 1122, 1078, 1062, 1028, 993, 950, 927, 891, 871, 856, 792, 775, 761, 744, 729, 713, 690, 669, 659, 638, 586, 565, 547. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 3.32 с (3H, CH₃), 3.77 с (3H, CH₃O), 5.25 с (1H, CH₂=), 5.28 с (1H, CH₂=), 6.79-6.90 м (3H, аром.), 7.02-7.06 м (3H, аром.), 7.19-7.23 м (1H, аром.), 7.42 д (1H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 36.2 (CH₃), 55.4 (CH₃O), 111.8 (CH_{аром.}), 112.3 (=CH₂), 114.3 (CH_{аром.}), 118.5 (CH_{аром.}), 120.5 (C_{аром.}), 126.8 (CH_{аром.}), 127.4 (CH_{аром.}), 129.8 (CH_{аром.}), 130.0 (CH_{аром.}), 132.8 (CH_{аром.}), 137.9 (C_{аром.}), 138.5 (C_{аром.}), 147.9 (C=CH₂), 159.9

(COMe), 169.4 (C=O). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 347 $[M+2]^+$ (3), 345 $[M]^+$ (3), 266 (20), 238 (40), 185 (22), 183 (24), 155 (10), 148 (100), 133 (8), 121 (8), 91(8), 76 (10), 55 (6). Вычислено для $C_{17}H_{16}BrNO_2$, %: C 58.98; H 4.66; N 4.05. Найдено, %: C 60.07; H 4.71; N 4.08.

2-Бром-N-метил-N-(1-(4-фторфенил)винил)бензамид (16j). Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир:этилацетат 5:1). Выход 3.68 г (82%),

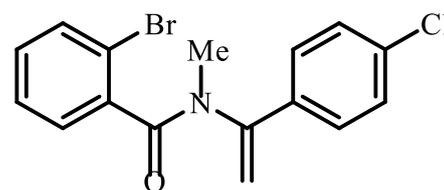
желтое масло. **Спектр ИК, cm^{-1} :** 3059 (C_{sp^2} -H), 2956 (C_{sp^3} -H), 2929 (C_{sp^3} -H), 2870 (C_{sp^3} -H), 1651 (C=O), 1625 (C=C), 1600 (C=C), 1591, 1506, 1473, 1427, 1365, 1319,



1298, 1284, 1261, 1224, 1207, 1157, 1122, 1103, 1083, 1060, 1026, 1012, 912, 898, 839, 773, 763, 742, 711, 694, 648, 628, 617, 563, 532, 505. **Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 3.33 с (3H, CH_3), 5.22 с (1H, CH_2), 5.24 с (1H, CH_2), 6.95-7.00 м (3H, аром.), 7.01-7.08 м (2H, аром.), 7.22 – 7.26 м (2H, аром.), 7.41-7.43 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 36.3 (CH_3), 111.9 ($=CH_2$), 115.7 д ($^2J_{CF} = 21.9$ Гц, $2CH_{\text{аром.}}$), 120.4 ($C_{\text{аром.}}$), 126.7 ($CH_{\text{аром.}}$), 127.3 ($CH_{\text{аром.}}$), 127.7 д ($^3J_{CF} = 7.6$ Гц, $2CH_{\text{аром.}}$); 130.1 ($CH_{\text{аром.}}$), 132.8 ($CH_{\text{аром.}}$), 138.5 ($C_{\text{аром.}}$), 147.3 ($C_{\text{аром.}}$, $\underline{C}=\underline{CH}_2$), 163.0 д ($^1J_{CF} = 247.9$ Гц, CF), 169.3 (C=O). **Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$) δ , м.д.:** -112.3. Вычислено для $C_{16}H_{13}BrFNO$, %: C 57.51; H 3.92; N 4.19. Найдено, %: C 57.58; H 3.95; N 4.22.

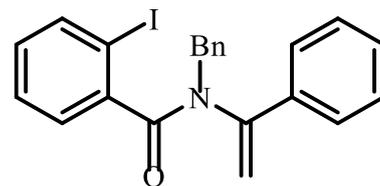
2-Бром-N-метил-N-(1-(4-хлорфенил)винил)бензамид (16k). Продукт очищали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 3.10 г

(64%), бесцветные кристаллы, т. пл 119-120 °С. **Спектр ИК, cm^{-1} :** 3064 (C_{sp^2} -H), 3035 (C_{sp^2} -H), 2933 (C_{sp^3} -H), 1645 (C=O), 1624 (C=C), 1587, 1562, 1490, 1473, 1427, 1402, 1375, 1315, 1305, 1259, 1207, 1168, 1118, 1095, 1080, 1058,



1031, 1024, 1010, 900, 854, 825, 800, 777, 748, 732, 717, 702, 678, 638, 597, 563. **Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 3.31 с (3H, CH_3), 5.27 с (2H, CH_2), 6.95-7.07 м (3H, аром.), 7.18-7.26 м (4H, аром.), 7.40-7.42 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 36.2 (CH_3), 112.6 ($=CH_2$), 120.4 ($C_{\text{аром.}}$), 126.8 ($CH_{\text{аром.}}$), 127.3 ($2CH_{\text{аром.}}$), 127.4 ($CH_{\text{аром.}}$), 128.9 ($2CH_{\text{аром.}}$), 130.1 ($CH_{\text{аром.}}$), 132.9 ($CH_{\text{аром.}}$), 134.8 ($C_{\text{аром.}}$), 135.1 ($C_{\text{аром.}}$), 138.4 ($C_{\text{аром.}}$), 147.2 ($\underline{C}=\underline{CH}_2$), 169.3 (C=O). Вычислено для $C_{16}H_{13}BrClNO$, %: C 54.81; H 3.74; N 3.99. Найдено, %: C 54.86; H 3.77; N 4.05.

N-Бензил-2-иод-N-(1-фенилвинил)бензамид (16l). Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир—EtOAc, 98 : 2). Получен из *o*-йодбензойной кислоты (3.68 г, 13.85 ммоль). Выход: 4.6 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. 84-85 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3059 (C_{sp}²-H), 3034 (C_{sp}²-H), 2929 (C_{sp}³-H), 1643 (C=O), 1625 (C=C), 1581, 1492, 1467, 1454, 1442, 1421, 1396, 1357, 1327, 1317, 1298, 1298, 1236, 1203, 1161, 1132, 1078, 1041, 1024, 1016, 1001, 970, 950, 906, 773, 758, 744, 731, 723, 705, 694. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 5.01 с (1H, CH₂=), 5.21 с (1H, CH₂=), 7.87-7.91 м (1H, аром.), 7.03-7.08 м (2H, аром.), 7.25-7.35 м (8H, аром.), 7.40-7.44 м (2H, аром.), 7.71 д (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 50.3 (CH₂Ph), 94.7 (C_{аром}), 114.9 (CH₂=), 126.2 (2CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 127.5 (CH_{аром}), 127.7 (CH_{аром}), 128.4 (2CH_{аром}), 128.9 (2CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 129.5 (2CH_{аром}), 129.9 (CH_{аром}), 136.2 (C_{аром}), 137.0 (C_{аром}), 139.5 (CH_{аром}), 142.2 (C_{аром}), 145.6 (C=CH₂), 170.5 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₈BrNO, %: C 60.15; H 4.13; N 3.19. Найдено, %: C 60.23; H 4.17; N 3.15.

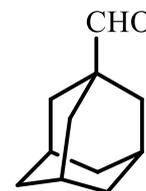


3.2.3 Синтез α,β-непредельных кетонов

1-(2-Бромфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (19a). Получен из 2-бромацетофенона **17a** и бензальдегида **18a** в присутствии NaOH по методу [86]. Выход: 81%, желтое масло.

Синтез 1-(2-бромфенил)-3-(адамантан-1-ил)проп-2-ен-1-она 19b

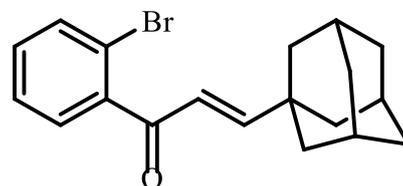
Адамантан-1-карбальдегид (18b). К раствору 1.52 г (12.0 ммоль) оксалилхлорида в 30 мл CH₂Cl₂ добавляли по каплям через резиновую мембрану раствор 1.57 г (24.0 ммоль) ДМСО в 8 мл CH₂Cl₂ при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С 30 мин и затем добавляли по каплям раствор 1.66 г (9.98 ммоль) адамантан-1-илметанола в 30 мл CH₂Cl₂. После этого реакционную смесь перемешивали при -78 °С еще 30 мин. Затем через резиновую мембрану добавляли по каплям 4.05 г (40.0 ммоль) триэтиламина, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше -65 °С. После завершения добавления триэтиламина температуру поднимали до 0 °С и продолжили



перемешивание при этой температуре 2 ч. По истечении этого времени при 0 °С к реакционной смеси добавляли воду. Температуру поднимали до комнатной, органический слой отделяли, а водный дважды экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Сушили в вакууме (30 мм рт.ст.) до постоянной массы. Хранили в атм. аргона при -30 °С. Выход: 1.77 г (89%) [237]. **Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 164 [M]⁺ (5), 135 (100), 107 (10), 93 (15), 91 (10), 79 (22), 77 (10), 67 (10).

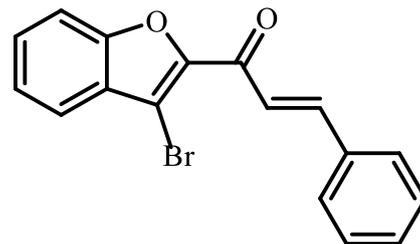
1-(2-Бромфенил)-3-(адамантан-1-ил)проп-2-ен-1-он (19b). К раствору 1.77 г (8.89 ммоль) *o*-бромацетофенона **17a** и 1.46 г (8.89 ммоль)

адамантан-1-карбальдегида **18b** в 15 мл 96%-ного этанола при температуре 2-7 °С и интенсивном перемешивании добавляли по каплям в течение 30 мин раствор 0.53 г (13.3 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл воды. После добавления



гидроксида натрия перемешивали при +10 °С 1 ч и, затем, медленно поднимали температуру до комнатной. При комнатной температуре перемешивали в течение 1 ч, реакционную смесь оставляли на ночь, а на следующий день перемешивание продолжили еще в течение 2 ч. Экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (2×30 мл). Экстракт промывали водой (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир – этилацетат (1%)). Выход: 2.73 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 58-60 °С. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3050 (C_{sp}²-H), 2897 (C_{sp}³-H), 2845 (C_{sp}³-H), 1676, 1643 (C=O), 1616 (C=C), 1589, 1562, 1541, 1465, 1448, 1427, 1363, 1342, 1313, 1298, 1265, 1251, 1234, 1209, 1120, 1099, 1064, 1022, 987, 972, 943, 916, 898, 881, 867, 852, 810, 779, 765, 754, 731, 721, 606, 680, 669, 655, 642, 603, 580, 561. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 1.63-1.75 м (12H, CH_{2Ad}), 2.01 уш. с (3H, CH_{Ad}), 6.28 д (1H, ³J_{HH} = 16.0 Гц, CH=), 6.49 д (1H, ³J_{HH} = 16.0 Гц, CH=), 7.25-7.234 м (3H, аром.), 7.58 д (1H, ³J_{HH} = 8.4 Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 28.1 (3CH_{Ad}), 36.3 (3CH_{2Ad}), 36.6 (3CH_{2Ad}), 40.9 (C_{Ad}), 119.5 (C_{аром.}), 125.3 (CH_{аром.}), 127.3 (CH_{аром.}), 129.2 (CH_{аром.}), 131.1 (CH=), 133.4 (CH_{аром.}), 141.4 (C_{аром.}), 162.1 (CH=), 196.0 (C=O). Вычислено для C₁₉H₂₁BrO, %: С 66.09; Н 6.13. Найдено, %: С 66.15; Н 6.16.

1-(3-Бромбензофуран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (19c). К раствору NaOH (0.5 г, 12.6 ммоль) в 10 мл воды и 10 мл этанола, охлажденному до 0 °С, добавляли 1-(3-бензофуран-2-ил)этан-1-он **17c** (2.0 г, 8.4 ммоль) и бензальдегид **18a** (0.89 г, 8.4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее в реакционную массу добавляли 15 мл EtOAc, органический слой отделяли и промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 2.24 г (82%), желтые кристаллы, т. пл. 120-123 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3053 (C_{sp}²-H), 3032 (C_{sp}²-H), 2900 (C_{sp}³-H), 1683 (C=O), 1662, 1606 (C=C), 1573, 1560, 1537, 1477, 1402, 1367, 1334, 1309, 1284, 1261, 1240, 1209, 1111, 1087, 1062, 1026, 1006, 981, 947, 935, 910, 875, 864, 846, 825, 790, 767, 744, 715, 696, 684, 640, 619, 596, 553, 530, 505. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.37-7.43 м (4H, аром.), 7.49-7.63 м (2H, аром.), 7.67-7.71 м (3H, аром.), 7.78 д (1H, ³J_{HH} = 16 Гц, =CH.), 7.94 д (1H, ³J_{HH} = 16 Гц, =CH.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 104.8 (CBr), 112.6 (CH_{аром}), 121.6 (=CH), 122.1 (CH_{аром}), 124.6 (CH_{аром}), 128.6 (C_{аром}), 128.9 (2CH_{аром}), 129.1 (2CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 131.0 (CH_{аром}), 134.7 (C_{аром}), 145.1 (=CH), 148.3 (C_{аром}), 153.8 (C_{аром}), 179.7 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₁BrO₂, %: С 62.41; Н 3.39. Найдено, %: С 62.49; Н 3.44.

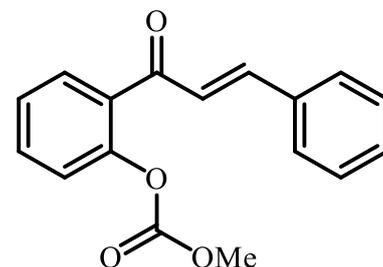


1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (19d). Получен из 2-гидроксиацетофенона **17d** и бензальдегида **18a** в присутствии NaOH по методу [238]. Выход: 78%, желтые кристаллы, т. пл. 88-89 °С.

2-Циннамоилфенилтрифторметансульфонат (20). Получен из 2-гидроксиацетофенона **19d** и ангидрида трифторметансульфонокислоты в присутствии пиридина по методу [80]. Выход: 67%, желтое масло.

2-Циннамоилфенилметансульфонат (21). Получен из 2-гидроксиацетофенона **19d** и мезилхлорида в присутствии триэтиламина по методу [132]. Выход: 81%, желтые кристаллы, т. пл. 144°С (лит. т.пл. 144°С).

2-Циннамоилфенилметилкарбонат (22). К раствору 2-гидроксиацетофенона **19d** (1.5 г, 6.70 ммоль) и триэтиламина (1.01 г, 10.04 ммоль) в 21 мл хлористого метилена медленно добавляли метилхлорформиат **3** (0.76 г,

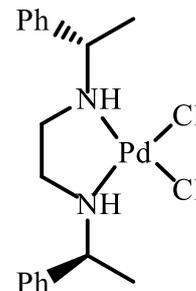


8.04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь промывали водой и экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Органические вытяжки сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Выход: 1.6 г (84 %), желтые кристаллы, т. пл. 90-91°C. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3050 (C_{sp²}-H), 3040 (C_{sp²}-H), 2960 (C_{sp³}-H), 1761 (C=O), 1666 (C=O), 1635, 1600 (C=C), 1573, 1496, 1485, 1463, 1332, 1317, 1301, 1286, 1255, 1207, 1159, 1122, 1060, 1031, 983, 937, 893, 881, 864, 840, 781, 769, 748. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 3.80 с (3H, CH₃), 7.18-7.24 м (2H), 7.38-7.39 м (4H), 7.56-7.58 м (4H), 7.72-7.75 м (1H). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 55.7 (CH₃), 123.2 (CH=), 125.2 (CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 128.6 (2CH_{аром}), 129.1 (2CH_{аром}), 130.1 (CH_{аром}), 130.8 (CH_{аром}), 132.0 (C_{аром}), 132.8 (CH_{аром}), 134.6 (C_{аром}), 145.6 (CH=), 149.3 (C_{аром}), 153.9 (C=O), 191.1 (C=O). **Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %):** 283 [M]⁺ (8), 282 (26), 281 (18), 237 (32), 223 (36), 206 (100), 167 (22), 161 (78), 131 (42), 103 (69), 92 (32), 77 (89), 59 (22). Вычислено для C₁₇H₁₄O₄, %: C 72.33; H 5.00. Найдено, %: C 72.37; H 5.04.

3.3 Синтез комплексов палладия с вицинальными диаминами

Общая методика синтеза комплексов 25, 27а-с. К раствору диамина (0.757 ммоль) в 4 мл CH₂Cl₂ добавляли [PdCl₂(COD)] **26** (0.19 г, 0.690 ммоль) или [PdCl₂(CH₃CN)₂] **24** (0.18 г, 0.690 ммоль) в 6 мл CH₂Cl₂, и полученную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение 1 ч. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. К полученному твердому остатку добавляли 5 мл Et₂O. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством Et₂O, сушили в вакууме.

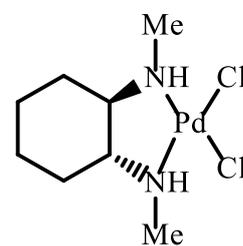
(N,N'-Бис((1S)-1-фенилэтил)этан-1,2-диамин-κ²- N,N')дихлоропалладий (**25**).
 Получен по общей методике из [PdCl₂(CH₃CN)₂] **24** и N,N'-бис[(S)-1-фенилэтил]этан-1,2-диамина (0.20 г, 0.757 ммоль). Выход: 0.25 г (81%), желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 242-244°C (с разл.), [α]_D²⁰ = -37.6 (с 0.5, CHCl₃). **Спектр ИК, см⁻¹:** 3184 (N-H), 3115 (N-H), 2974 (C_{sp³}-H), 2882 (C_{sp³}-H), 1497 (C=C), 1454, 1406, 1392, 1379, 1337, 1279, 1242, 1198, 1082, 1047, 1030, 1005, 989, 926, 914, 864, 824, 781, 766, 748, 702, 644, 569, 554, 536. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 1.40 д (3H, ³J_{HH} = 6.8 Гц, CH₃), 1.44-1.52 м (1H, CH₂), 1.60 д (3H, ³J_{HH} = 6.8 Гц, CH₃), 1.63-1.66 м (1H, CH₂),



2.44 дд (1H, $^3J_{HH} = 13.6$ Гц, $^3J_{HH} = 3.6$ Гц, CH₂), 3.34-3.44 м (1H, CH₂), 4.83 дд (1H, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, $^3J_{HH} = 2.4$ Гц, CH), 5.16 дд (1H, $^3J_{HH} = 13.2$ Гц, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, CH), 6.03-6.05 м (1H, NH), 6.13-6.16 м (1H, NH), 7.13-7.15 м (2H, аром.), 7.19-7.29 м (3H, аром.), 7.49-7.52 м (1H, аром.), 7.56-7.60 м (2H, аром.), 8.16 д (2H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 15.4 (CH₃), 17.4 (CH₃), 45.2 (CH₂), 47.7 (CH₂), 56.9 (CH), 57.4 (CH), 128.1 (CH_{аром}), 128.3 (CH_{аром}), 128.8 (CH_{аром}), 129.1 (CH_{аром}), 129.3 (CH_{аром}), 129.4 (CH_{аром}), 137.8 (C_{аром}), 137.9 (C_{аром}). **MALDI-TOF HRMS (m/z):** вычислено для C₁₈H₂₄Cl₂N₂Pd 467.0245, найдено 467.0250.

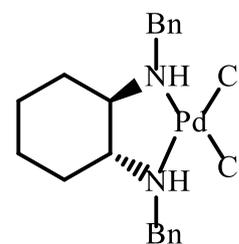
((1R,2R)-N,N'-Диметилциклогексан-1,2-диамин-κ²-

N,N')дихлоропалладий (**27a**). Получен по общей методике из [PdCl₂(COD)] **26** и (1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0.11 г, 0.757 ммоль). Выход: 0.18 г (84 %), желтые кристаллы, т. пл. 281-282°C (с разл.). **Спектр ИК, см⁻¹:** 3113 (N-H), 2935 (C_{sp³}-H), 2862 (C_{sp³}-H), 1454, 1161, 1076, 1006, 952, 910, 894, 848, 794, 736, 590. **MALDI-TOF HRMS (m/z):** [M+K]⁺ вычислено для [C₈H₁₈Cl₂N₂Pd+K]⁺ 356.9513, найдено 356.9543.



((1R,2R)-N,N'-Дибензилциклогексан-1,2-диамин-κ²-

N,N')дихлоропалладий (**27b**). Получен по общей методике из [PdCl₂(COD)] **26** и (1R,2R)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамина (0.22 г, 0.757 ммоль). Выход: 0.20 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 232-233°C (с разл.), [α]_D²⁰ = +218.0 (с 1.0, CHCl₃). **Спектр ИК, см⁻¹:**



3437 (N-H), 3074 (N-H), 2941 (C-H), 1602, 1496, 1454, 1286, 1297, 1128, 1111, 939, 871, 736, 696. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 0.72-0.82 м (1H, CH₂), 1.00-1.65 м (6H, CH₂), 1.95-2.05 м (1H, CH₂), 2.40-2.60 м (1H, CH-N), 3.35-3.47 м (1H, CH₂Ph), 3.79 д (1H, $^3J_{HH} = 13.2$ Гц, CH₂Ph), 4.21-4.25 м (2H, CH₂Ph, CH-N), 4.36 д (1H, $^3J_{HH} = 13.2$ Гц, CH₂Ph), 5.49 уш.с (1H, NH), 5.64 уш.с (1H, NH), 7.20-7.55 м (8H, Ph), 8.05 д (2H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, Ph). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 24.3 (CH₂), 24.4 (CH₂), 30.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 51.2 (CH₂Ph), 52.2 (CH₂Ph), 62.4 (CH-N), 66.5 (CH-N), 128.1 (CH_{аром}), 128.7 (CH_{аром}), 128.8 (2CH_{аром}), 128.9 (2CH_{аром}), 129.0 (2CH_{аром}), 130.8 (2CH_{аром}), 135.3 (C_{аром}), 137.3 (C_{аром}). **MALDI-TOF HRMS (m/z):** [M+K]⁺ вычислено для [C₂₀H₂₆Cl₂N₂Pd+K]⁺ 509.0139, найдено 509.0164. PCA: C₂₀H₂₆Cl₂N₂Pd, M = 471.73, орторомбическая, пространственная группа симметрии P2₁2₁2₁, a = 10.3396(12) Å, b =

10.8284(11) Å, $c = 18.9391(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; $V = 2120.4(4)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.478$ г/см³; $\text{MoK}\alpha$ (0.71073 Å); $F(000) = 960$; Θ диапазон 2.166-30.974°; $\mu = 1.132$ мм⁻¹; $h_{\text{min}} = -14$, $h_{\text{max}} = 14$, $k_{\text{min}} = -15$, $k_{\text{max}} = 15$, $l_{\text{min}} = -27$, $l_{\text{max}} = 27$; полное число откликов/уникальные отклики = 69147 / 6721; $T = 102$ К; окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0.0208$, $\omega R_2 = 0.0466$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0239$, $\omega R_2 = 0.0471$, параметр Флэка $\chi = 0.004(9)$. Кристаллографические данные для структуры были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2307155.

((1*R*,2*R*)-*N,N'*-(4-Метилбензил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин-κ²-

***N,N'*дихлоропалладий (27с).** Получен по общей методике из

[PdCl₂(COD)] **26** и (1*R*,2*R*)-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-

диамина (0.11 г, 0.757 ммоль). Выход: 0.30 г (74%), желтые

кристаллы, т. пл. 238-239°С (с разл.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +220.0$ (c 1.0,

CHCl₃). Спектр ИК, см⁻¹: 3122 (N-H), 2920 (C-H), 1516, 1498,

1456, 1444, 1373, 1209, 1184, 1120, 1018, 883, 840, 798, 763, 752,

700, 574, 522. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.20 с (3H, CH₃),

2.48 с (3H, CH₃), 3.16 д (1H, ²*J*_{HH} = 12.0 Гц, CH₂), 3.64 дд (1H,

²*J*_{HH} = 14.2 Гц, ³*J*_{HH} = 7.4 Гц, CH₂), 4.31-4.41 м (2H, CH, CH₂), 4.74 д (1H, ³*J*_{HH} = 12.0 Гц,

CH₂), 5.92 дд (1H, ³*J*_{HH} = 12.8 Гц, ³*J*_{HH} = 4.6 Гц, CH), 6.05 уш.с (1H, NH), 6.32 уш.с (1H,

NH), 6.81-7.22 м (12H, аром.), 7.39 д (2H, ³*J*_{HH} = 7.8 Гц, аром.), 7.60 д (2H, ³*J*_{HH} = 7.2 Гц,

аром.), 8.37 д (2H, ³*J*_{HH} = 7.8 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 21.2 (CH₃),

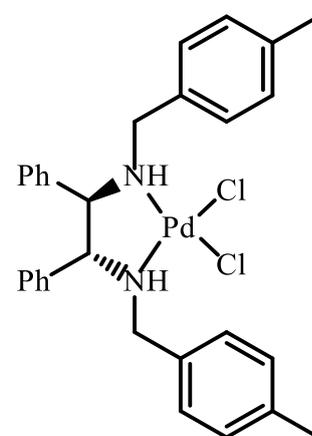
21.5 (CH₃), 51.2 (CH₂), 51.5 (CH₂), 66.9 (CH), 68.6 (CH), 128.1 (CH_{аром}), 128.4 (CH_{аром}),

128.6 (CH_{аром}), 128.8 (CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 129.1 (CH_{аром}), 129.7 (CH_{аром}), 130.4

(CH_{аром}), 130.9 (CH_{аром}), 131.1 (C_{аром}), 132.7 (C_{аром}), 133.1 (C_{аром}), 134.9 (C_{аром}), 136.7

(C_{аром}), 138.5 (C_{аром}). MALDI-TOF HRMS (m/z): $[M+K]^+$ вычислено для

$[C_{30}H_{32}Cl_2N_2Pd+K]^+$ 635.0609, найдено 635.0611.



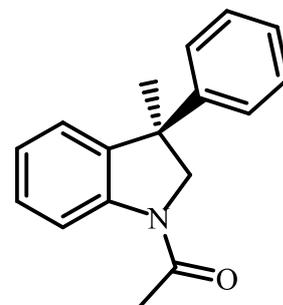
3.4 Синтез рацемических и энантиомерно обогащенных карбо- и гетероциклических соединений в условиях восстановительной реакции Хека

3.4.1 Синтез индолинов 28а-е, дигидробензофуранов 28f-g и оксиндолов 29, 31а,b

Общая методика синтеза индолинов, дигидробензофурана и оксиндолов. В ампулу, наполненную аргоном, добавляли катализатор **27b** (10 мольн.%, 0.052 ммоль) и 1.5 мл ДМФА. Смесь перемешивали до полного растворения катализатора. Затем добавляли ацетат натрия (0.11 г, 1.29 ммоль), формиат натрия (70 мг, 1.03 ммоль), раствор соединения **3a-c, f, 9a,b** (0.52 ммоль) и 15-краун-5 (11 мг, 0.052 ммоль) в 0.5 мл ДМФА или раствор соединения **3d,e,g, 13** (0.52 ммоль) в 0.5 мл CH₃CN. В случае соединений **3a-c,f, 9a,b** реакционную смесь перемешивали 24 ч при температуре 80°C в запаянной ампуле в атмосфере аргона. А в случае соединений **3d,e,g, 13** реакционную смесь перемешивали 48 ч при температуре 100°C в запаянной ампуле в атмосфере аргона. Затем выливали в 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении.

(R)-1-Ацетил-3-метил-3-фенилиндолин (28a). Продукт **28a** очищали методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир/EtOAc 5:1).

Выход: 86 мг (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 81-83°C, $[\alpha]_D^{20} = -6.2$ (с 1.0, CHCl₃), 35% *ee* (*R*)-изомер. Спектр ИК, см⁻¹: 3050 (C_{sp}²-H), 3000 (C_{sp}²-H), 2970 (C_{sp}³-H), 2882 (C_{sp}³-H), 1655 (C=O), 1593 (C=C), 1481 (C=C), 1400 (C=C), 1358, 1339, 1281, 1130, 1099, 1057, 1026, 942, 922, 817, 764, 752, 698, 556. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.77 с (3H, CH₃), 2.18 с (3H, CH₃), 4.03 д (1H, ²J_{HH} = 11.4 Гц, CH₂), 4.15 д (1H, ²J_{HH} = 11.4 Гц, CH₂), 6.97-7.07 м (2H, аром.), 7.23-7.30 м (6H, аром.), 8.27 д (1H, ³J_{HH} = 8.4 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 24.3 (CH₃), 27.2 (CH₃), 48.0 (C), 65.9 (CH₂), 117.1 (CH_{аром.}), 124.0 (CH_{аром.}), 124.2 (CH_{аром.}), 126.5 (2CH_{аром.}), 126.8 (CH_{аром.}), 128.2 (CH_{аром.}), 128.6 (2CH_{аром.}), 139.5 (C_{аром.}), 142.4 (C_{аром.}), 146.9 (C_{аром.}), 168.7 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 251 [M]⁺ (44), 209 (8), 195 (10), 194 (100), 165 (10), 132 (8), 91 (6), 77 (5). APPI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ вычислено для [C₁₇H₁₇NO+H]⁺ 252.1383; найдено



252.1385. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3R, H₂O/MeCN, 0.25 мл/мин, λ = 210 нм), t_r = 18.4 мин (*R*)-изомер, t_r = 19.8 мин (*S*)-изомер.

(*R*)-1-Бензоил-3-метил-3-фенилиндолин (28b). Продукт **28b**

очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

Выход: 81 мг (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 132-133°C, [α]_D²⁰ = 4.6 (*c* 1.0, CHCl₃), 30% *ee* (*R*)-изомер. Спектр ИК, см⁻¹: 3062 (C_{sp}²-H), 3028 (C_{sp}²-H), 2962 (C_{sp}³-H), 2924 (C_{sp}³-H), 2885 (C_{sp}³-H), 1720, 1647 (C=O), 1597(C=C), 1477 (C=C), 1446, 1373 (C=C), 1334, 1284, 1257, 1157, 1072, 1049, 1026, 925, 864, 790, 752, 649, 663, 609, 578.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.74 с (3H, CH₃), 4.06-4.43 м (2H, CH₂), 7.03-7.05 м (2H, аром.), 7.20-7.32 м (6H, аром.), 7.39-7.51 м (6H, аром.).

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 313 [M]⁺ (50), 298 (10), 281 (8), 207 (18), 165 (8), 130 (8), 105 (100), 91 (8), 77 (38).

APPI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для [C₂₂H₁₉NO+H]⁺ 314.1539; найдено 314.1532.

Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 95:5; 1.2 мл/мин; λ = 230 нм), t_r = 24.1 мин (*S*)-изомер, t_r = 35.9 мин (*R*)-изомер. PCA: C₂₂H₁₉NO, M = 313.38, орторомбическая, пространственная группа симметрии Pbc₂, a = 8.3006(9) Å, b = 18.1475(19) Å, c = 21.510(2) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°; V = 3240.2(6) Å³; Z = 8; d_{выч} = 1.285 г/см³; MoK_α (0.71073 Å); F(000) = 1328; Θ диапазон 1.893-28.798°; μ = 0.078 мм⁻¹;

h_{min} = -11, h_{max} = 11, k_{min} = -24, k_{max} = 24, l_{min} = -29, l_{max} = 29; полное число откликов/уникальные отклики = 83254 / 4193; T = 102 К; окончательные индексы [I > 2σ(I)] R₁ = 0.0414, ωR₂ = 0.0907, R индексы (все данные) R₁ = 0.0618, ωR₂ = 0.0992.

Кристаллографические данные для структуры были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2307152.

Кристаллографические данные для структуры были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2307152.

Кристаллографические данные для структуры были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2307152.

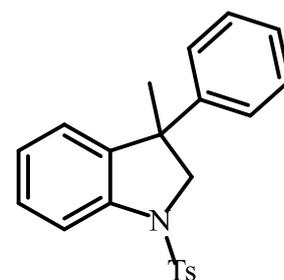
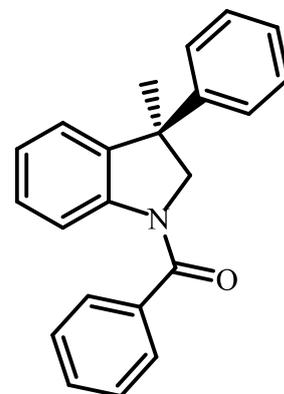
3-Метил-3-фенил-1-тозилиндолин (28c). Продукт **28c** очищали методом

колоночной хроматографии (элюент CCl₄:CHCl₃ (5%)). Выход:

115 мг (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 119-120°C. Спектр

ИК, см⁻¹: 3050 (C_{sp}²-H), 3028 (C_{sp}²-H), 2963 (C_{sp}³-H), 1593 (C=C), 1493, 1474 (C=C), 1458, 1377, 1354 (S=O), 1165 (S=O), 1111, 1088, 1022, 976, 906, 814, 768, 729, 706, 660, 629, 575, 540.

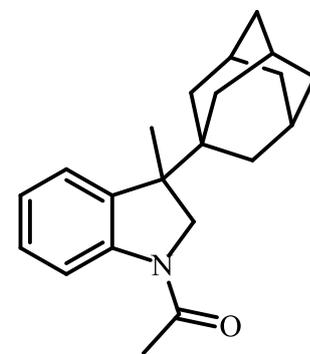
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.55 с (3H, CH₃), 2.35 с (3H, CH₃), 3.95 д (1H, ²J_{HH} = 10.6 Гц, CH₂), 4.05 д (1H, ²J_{HH} = 10.6 Гц, CH₂), 6.88-7.01 м (4H,



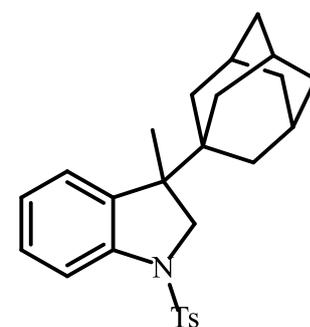
аром.), 7.14-7.28 м (6H, аром.), 7.62 д (2H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, аром.), 7.73 д (1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.6 (CH_3), 27.2 (CH_3), 48.0 (C), 66.0 (CH_2), 114.9 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 124.1 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 124.8 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.5 ($3\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.3 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.7 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 141.5 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 144.1 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 146.5 ($\text{C}_{\text{аром.}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 [M] $^+$ (50), 348 (20), 281 (16), 253 (10), 209 (20), 208 (60), 207 (100), 193 (26), 165 (18), 155 (10), 130 (28), 115 (15), 91 (55). APPI-HRMS (m/z): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ вычислено для $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}+\text{H}]^+$ 364.1366; найдено 364.1361. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 97:3; 1.2 мл/мин; $\lambda = 230$ нм), $t_r = 16.9$ мин, $t_r = 19.5$ мин.

1-(3-Адамантан-1-ил)-3-метилиндолин-1-ил)этан-1-он (28d). Продукт **28d**

очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{CCl}_4:\text{CHCl}_3$ 10:1). Выход: 0.10 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 149-150°C. Спектр ИК, cm^{-1} : 3050 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3025 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3000 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2904 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2881 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2848 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1593 ($\text{C}=\text{C}$), 1554, 1481 ($\text{C}=\text{C}$), 1456, 1402, 1357, 1286, 1246, 1165, 1097, 1022, 979, 943, 765, 613, 555, 507. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.29 с (3H, CH_3), 1.44-1.65 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.95 уш.с (3H, CH_{Ad}), 2.22 с (3H, CH_3), 3.32 д (1H, $^2J_{HH} = 10.8$ Гц, CH_2), 4.18 д (1H, $^2J_{HH} = 10.8$ Гц, CH_2), 6.98-7.22 м (3H, аром.), 8.18 д (1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 24.5 (CH_3), 28.4 (3CH_{Ad}), 36.4 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 36.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 38.2 (C_{Ad}), 49.7 (C), 58.4 (CH_2), 116.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.9 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.3 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.7 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 136.7 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 143.1 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 168.0 ($\text{C}=\text{O}$). MALDI-TOF HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$: 310.2171; найдено: 310.2187. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 92:8; 1.2 мл/мин; $\lambda = 230$ нм), $t_r = 6.32$ мин, $t_r = 8.90$ мин.

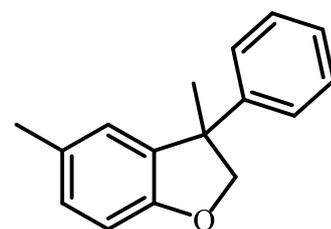


3-(Адамантан-1-ил)-3-метил-1-тозилиндолин (28e). Продукт **28e** очищали перекристаллизацией из MeOH. Выход: 0.15 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 169-170°C. Спектр ИК, cm^{-1} : 3000 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2902 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2848 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1595 ($\text{C}=\text{C}$), 1477 ($\text{C}=\text{C}$), 1448, 1386, 1354 ($\text{S}=\text{O}$), 1159 ($\text{S}=\text{O}$), 1093, 1060, 1020, 974, 904, 808, 761, 661, 580, 557, 542. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.11 с (3H, CH_3), 1.34-1.61 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.88 с (3H, CH_{Ad}), 2.35 с (3H, CH_3), 3.17 д (1H, $^2J_{HH} = 10.4$ Гц, CH_2), 4.16 д (1H, $^2J_{HH} = 10.4$ Гц, CH_2), 6.91-6.94 м (1H, аром.), 7.06 д

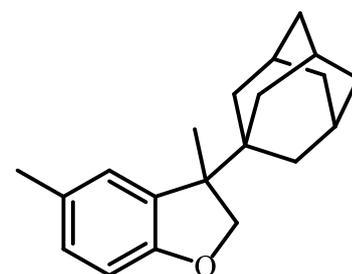


(1H, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, аром.), 7.16-7.25 м (3H, аром.), 7.62 д (1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, аром.), 7.73 д (2H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 28.5 (3CH_{Ad}), 36.3 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 36.8 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 38.2 (C_{Ad}), 49.6 (C), 58.6 (CH_2), 113.2 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.4 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.9 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.4 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.7 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 133.9 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 142.1 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 144.1 ($\text{C}_{\text{аром.}}$). MALDI-TOF HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$ 422.2153; найдено 422.2131. PCA: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$, $M = 421.58$, моноклинная, пространственная группа симметрии P 21/c, $a = 9.2058(2)$ Å, $b = 18.4852(5)$ Å, $c = 12.7699(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 102.6370(10)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; $V = 2120.43(9)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.321$ г/см³; MoK α (0.71073 Å); $F(000) = 904$; Θ диапазон 2.52-28.69°; $\mu = 0.176$ мм⁻¹; $h_{\text{min}} = -12$, $h_{\text{max}} = 12$, $k_{\text{min}} = -25$, $k_{\text{max}} = 25$, $l_{\text{min}} = -17$, $l_{\text{max}} = 17$; полное число откликов/уникальные отклики = 110506 / 5493; $T = 151$ К; окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0.0412$, $\omega R_2 = 0.1053$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0508$, $\omega R_2 = 0.1103$. Кристаллографические данные для структуры были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2212925.

3,5-Диметил-3-фенил-2,3-дигидробензофуран (28f). Продукт **28f** очищали методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир). Выход: 84 мг (73%), желтое масло. Спектр ИК, см⁻¹: 3020 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3000 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2967 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2878 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1655, 1597, 1489, 1466, 1447, 1377, 1331, 1277, 1242, 1215, 1153, 1114, 1053, 980, 841, 806, 764, 741, 694, 590, 556. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.75 с (3H, CH_3), 2.28 с (3H, CH_3), 4.45 д (1H, $^2J_{HH} = 8.9$ Гц, CH_2), 4.58 д (1H, $^2J_{HH} = 8.9$ Гц, CH_2), 6.78-6.83 м (2H, аром.), 6.98-6.99 м (1H, аром.), 7.23-7.32 м (5H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 50.0 (C), 86.3 (CH_2), 109.5 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 124.7 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.7 ($3\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.5 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 135.7 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 146.5 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 157.7 (C-O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 [M]⁺ (80), 209 (100), 181 (60), 165 (30), 147 (10), 115 (10), 103 (12), 91 (10), 77 (10). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$, %: C 85.68; H 7.19. Найдено, %: C 85.79; H 7.11.



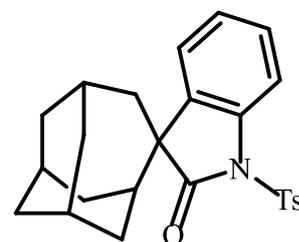
3-(Адамантан-1-ил)-3,5-диметил-2,3-дигидробензофуран (28g). Продукт **28g** очищали методом колоночной хроматографии (элюент петролейный эфир). Выход: 73 мг (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 108-112 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 2983 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2966 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2899 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$),



2845 (C_{sp^3-H}), 1608, 1492, 1475, 1386, 1359, 1340, 1269, 1240, 1201, 1132, 1066, 993, 997, 893, 869, 806, 786. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.25 с (3H, CH_3), 1.43-1.78 м (12H, CH_{2Ad}), 1.96 с (3H, CH_{Ad}), 2.30 с (3H, CH_3), 3.91 д (1H, $^2J_{HH} = 8.8$ Гц, CH_2), 4.70 д (1H, $^2J_{HH} = 8.8$ Гц, CH_2), 6.63 д (1H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц, аром.), 6.91-6.92 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 20.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 28.5 ($3CH_{Ad}$), 36.4 ($3CH_{2Ad}$), 37.1 ($3CH_{2Ad}$), 37.4 (C_{Ad}), 51.6 (C), 79.2 (CH_2), 108.7 ($CH_{аром.}$), 126.2 ($CH_{аром.}$), 128.3 ($CH_{аром.}$), 128.8 ($C_{аром.}$), 132.9 ($C_{аром.}$), 158.2 (C-O). Вычислено для $C_{20}H_{26}O$: C 85.06; H 9.28. Найдено: C 85.01; H 9.30.

1-Тозилспиро[индолин-3,4'-трицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекан]-2-он (29). Получен с катализатором **25**. Продукт **29** очищали методом колоночной

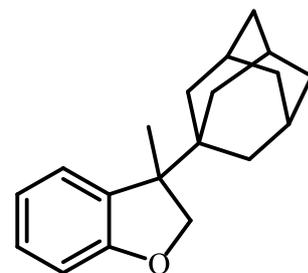
хроматографии (элюент петролейный эфир). Выход: 0.13 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205-206°C. Спектр ИК, cm^{-1} : 3050 (C_{sp^2-H}), 2916 (C_{sp^3-H}), 2885 (C_{sp^3-H}), 2873 (C_{sp^3-H}), 2850 (C_{sp^3-H}), 1749 (C=O), 1602, 1460, 1446, 1402, 1369 (S=O), 1238, 1192, 1172



(S=O), 1163, 1132, 1072, 1033, 960, 866, 842, 812, 754, 740, 717, 682. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.48-1.49 м (1H, CH), 1.53-1.57 м (5H, CH, CH_2), 1.74-1.77 м (1H, CH), 1.84-1.97 м (4H, CH_2), 2.04-2.07 м (2H, CH_2), 2.18-2.24 м (3H, CH, CH_2), 2.40 с (3H, CH_3), 7.12-7.15 м (1H, аром.), 7.25-7.27 м (1H, аром.), 7.30 д (2H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, аром.), 7.35 д (1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, аром.), 7.84 д (1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, аром.), 7.98 д (2H, $^3J_{HH} = 8.4$ Гц, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 21.8 (CH_3), 27.2 (CH), 27.6 (CH), 31.8 (CH_2), 32.2 (CH), 32.6 (CH_2), 36.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 38.5 (CH_2), 41.1 (CH), 42.0 (CH_2), 57.7 (C), 113.2 ($CH_{аром.}$), 123.8 ($CH_{аром.}$), 125.8 ($CH_{аром.}$), 127.9 ($CH_{аром.}$), 128.0 ($2CH_{аром.}$), 129.8 ($2CH_{аром.}$), 135.4 ($C_{аром.}$), 136.1 ($C_{аром.}$), 137.8 ($C_{аром.}$), 145.3 ($C_{аром.}$), 180.8 (C=O). **MALDI-TOF HRMS (m/z)**: вычислено для $C_{25}H_{27}NO_3S$: 422.1784; найдено: 422.1741. PCA: $C_{25}H_{27}NO_3S$, $M = 421.53$, орторомбическая, пространственная группа симметрии $Pna2_1$, $a = 12.8378(9)$ Å, $b = 19.9963(16)$ Å, $c = 8.0979(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; $V = 2078.8(3)$ Å³; $Z = 4$; $d_{выч} = 1.347$ г/см³; $MoK\alpha$ (0.71073 Å); $F(000) = 896$; Θ диапазон 1.885-28.433°; $\mu = 0.183$ мм⁻¹; $h_{min} = -17$, $h_{max} = 17$, $k_{min} = -26$, $k_{max} = 26$, $l_{min} = -10$, $l_{max} = 10$; полное число откликов/уникальные отклики = 60373 / 5183; $T = 151$ К; окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0.0380$, $\omega R_2 = 0.0645$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0821$, $\omega R_2 = 0.0705$. Кристаллографические данные для структуры были депонированы в Кембриджский кристаллографический центр данных, за номером CCDC 2210940.

3-(Адамантан-1-ил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран (30).

В сосуд Шленка, предварительно заполненный аргоном, помещали соль диазония **7** (650 мг, 1.70 ммоль), Pd(OAc)₂ (38 мг, 0.170 ммоль), формиат натрия (139 мг, 2.04 ммоль) и 6.5 мл абсолютного метанола. Смесь перемешивали при комнатной



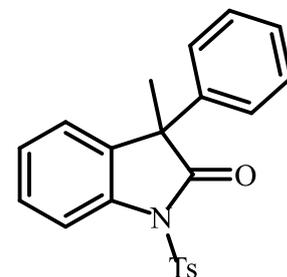
температуре 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали хлороформом (15 мл). Экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир). Выход: 230 мг (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 94-95 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.31 с (1H, CH₃), 1.46-1.81 м (12H, CH_{2Ad}), 1.98 уш. с (3H, CH_{Ad}), 3.95 д (1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, CH₂), 4.74 д (1H, ²J_{HH} = 9.0 Гц, CH₂), 6.77 д (1H, ²J_{HH} = 8.0 Гц, аром.), 6.86 т (1H, ²J_{HH} = 7.6 Гц, аром.), 7.12-7.16 м (2H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 20.1 (CH₃), 28.5 (3CH_{Ad}), 36.4 (3CH_{2Ad}), 37.0 (C_{Ad}), 37.4 (3CH_{2Ad}), 51.6 (C), 79.6 (CH₂), 109.3 (CH_{аром.}), 119.8 (CH_{аром.}), 125.5 (CH_{аром.}), 128.0 (CH_{аром.}), 133.0 (C_{аром.}), 160.3 (C_{аром.}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 268 [M]⁺ (14), 135 (66), 132 (100), 105 (16), 79 (16), 77 (8). Вычислено для C₁₉H₂₄O, %: C 85.03, H 9.01. Найдено, %: C 85.17; H 8.86.

3-Метил-3-фенил-1-тозилиндолин-2-он (31a). Продукт 31a

очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

Выход: 98 мг (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 111-112°С.

Спектр ИК, см⁻¹: 3080 (C_{sp}²-H), 3020 (C_{sp}²-H), 2980 (C_{sp}³-H), 2924 (C_{sp}³-H), 1755 (C=O), 1597, 1462, 1369 (S=O), 1230, 1161 (S=O),



1087, 1060, 960, 813, 783, 759, 690, 655, 563, 543. Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃) δ, м.д.: 1.69 с (3H, CH₃), 2.36 с (3H, CH₃), 7.01-7.04 м (2H, аром.), 7.09-7.11 м

(1H, аром.), 7.17-7.21 м (4H, аром.), 7.26 д (2H, ³J_{HH} = 8.2 Гц, аром.), 7.35-7.39 м (1H,

аром.), 7.93 д (2H, ³J_{HH} = 8.5 Гц, аром.), 8.01 д (1H, ³J_{HH} = 8.2 Гц, аром.). Спектр ЯМР

¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 21.8 (CH₃), 23.8 (CH₃), 52.5 (C), 114.1 (CH_{аром.}), 124.6 (CH_{аром.}), 125.3

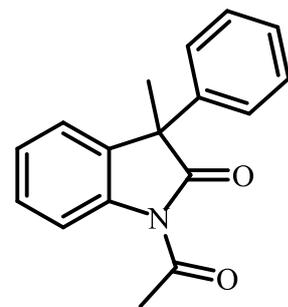
(CH_{аром.}), 126.5 (2CH_{аром.}), 127.7 (CH_{аром.}), 127.8 (2CH_{аром.}), 128.7 (2CH_{аром.}), 128.9

(CH_{аром.}), 129.8 (2CH_{аром.}), 133.8 (C_{аром.}), 135.1 (C_{аром.}), 138.5 (C_{аром.}), 139.9 (C_{аром.}), 145.6

(C_{аром.}), 177.6 (C=O). Вычислено для C₂₂H₁₉NO₃S, %: C 70.01; H 5.07; N 3.71; S 8.49.

Найдено, %: C 70.9; H 5.10; N 3.78; S 8.58. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, n-гексан/i-PrOH, 97.5:2.5; 1.2 мл/мин; λ = 230 нм), t_r = 27.4 мин, t_r = 35.2 мин.

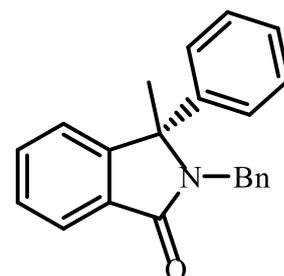
1-Ацетил-3-метил-3-фенилиндолин-2-он (31b). Продукт **31b** очищали методом колоночной хроматографии (элюент $\text{CCl}_4:\text{CHCl}_3$ (5%)). Выход: 65 мг (47%), бесцветные кристаллы, т. пл. 111-112°C. **Спектр ИК, cm^{-1} :** 3005 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2974 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2931 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2851 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1751 (C=O), 1709 (C=O), 1604 (C=C), 1493, 1477, 1458, 1442, 1416, 1369, 1338, 1303, 1269, 1196, 1168, 1018, 760, 729, 698, 675, 625, 590. **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.:** 1.87 с (3H, CH_3), 2.64 с (3H, CH_3), 7.18-7.20 м (1H, аром.), 7.23-7.33 м (6H, аром.), 7.35-7.39 м (1H, аром.), 8.33 д (1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, аром.). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.:** 24.5 (CH_3), 26.7 (CH_3), 52.6(C), 116.9 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 124.1 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.8 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.8 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.8 ($2\text{CH}_{\text{аром.}}$), 133.7($\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 140.4 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 171.2 (C=O), 180.1 (C=O). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 265 [M]⁺ (22), 223 (100), 208 (98), 193 (40), 180 (16), 165 (12), 152 (10), 116 (12), 77 (10). **APPI-HRMS (m/z):** [$\text{M}+\text{H}$]⁺ вычислено для [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2+\text{H}$]⁺ 224.1070, найдено 224.1066. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 98:2; 1.2 мл/мин; $\lambda = 230$ нм), $t_r = 7.4$ мин, $t_r = 8.1$ мин.



3.4.2 Синтез изоиндолин-1-онов 32a-k

Общая методика синтеза изоиндолин-1-онов 32a-k. В круглодонную колбу, заполненную аргоном, помещали 10 мольн.% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11.4 мг, 0.051 ммоль), 20 мольн.% лиганда (0.102 ммоль) и 1 мл ДМФА. Смесь перемешивали 30 мин, добавляли раствор енамида (0.51 ммоль) в 1 мл ДМФА и формиат натрия (38 мг, 0.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 80 °С, разбавляли 10 мл воды и продукт экстрагировали CHCl_3 (3×15 мл). Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (элюент $\text{CCl}_4:\text{CHCl}_3$ 9 : 1).

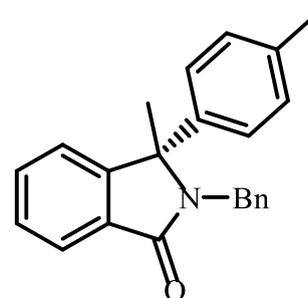
(S)-2-Бензил-3-метил-3-фенилизоиндолин-1-он (32a). Выход: 0.12 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 119-120 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.1$ (с 1.0, CHCl_3), 90% *ee* (*S*)-изомер. **Спектр ИК, cm^{-1} :** 3075 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3050 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2983 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2918 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1683 (C=O), 1606, 1494, 1463, 1382, 1357, 1259, 1145, 1085, 1028, 796, 756,



738, 698, 617, 572, 530. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.66 с (3H, CH_3), 3.85 д (1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Гц, CH_2), 5.09 д (1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Гц, CH_2), 7.09-7.14 м (3H, аром.), 7.19-7.29 м (8H, аром.), 7.42-7.47 м (2H, аром.), 7.93-7.96 м (1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 24.1 (CH_3), 43.8 (CH_2), 68.2 (C), 121.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($3\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.9 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 140.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 313 $[\text{M}]^+$ (42), 298 (20), 281 (12), 236 (14), 209 (10), 208 (42), 207 (32), 193 (12), 178 (12), 165 (12), 152 (4), 106 (6), 91 (100), 77 (8), 65 (10), 55 (4), 44 (8). APPI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}+\text{H}]^+$ 314.1539; найдено 314.1548. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 95:5; 1.2 мл/мин; $\lambda = 254$ нм), $t_{\text{r}} = 17.3$ мин (*R*)-изомер, $t_{\text{r}} = 25.5$ мин (*S*)-изомер.

(*S*)-2-Бензил-3-метил-3-(*n*-толил)изоиндолин-1-он

(32b). Выход: 0.11 г (63%), желтые кристаллы, т. пл. 101-102 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.6$ (*c* 0.005, CHCl_3), 88% *ee* (*S*)-изомер. Спектр ИК, cm^{-1} : 3075 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3050 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 3000 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2918 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2900 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1680 (C=O), 1606, 1498, 1467, 1382, 1357, 1296, 1101, 981, 860, 821, 794, 756, 736, 719, 698, 686,



624, 569, 528. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.64 с (3H, CH_3), 2.32 с (3H, CH_3), 3.82 д (1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, CH_2), 5.10 д (1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Гц, CH_2), 7.02 д (1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, аром.), 7.09 д (4H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, аром.), 7.18-7.26 м (5H, аром.); 7.42-7.45 м (2H, аром.), 7.93-7.95 м (1H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.1 (CH_3), 24.2 (CH_3), 43.7 (CH_2), 68.1 (C), 121.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.5 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.1 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.2 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.4 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.6 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 137.2 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.8 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 138.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 $[\text{M}]^+$ (26), 312 (10), 281 (8), 223 (10), 222 (42), 207 (34), 179 (6), 178 (12), 165 (4), 106 (6), 92 (8), 91 (100), 65 (12). APPI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}+\text{H}]^+$ 328.1695; найдено 328.1696. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 95:5; 1.2 мл/мин; $\lambda = 254$ нм), $t_{\text{r}} = 19.2$ мин (*R*)-изомер, $t_{\text{r}} = 23.6$ мин (*S*)-изомер.

(S)-2-Бензил-3-метил-3-(4-фторфенил)изоиндолин-1-он

(32c). Выход: 0.06 г (37%), бесцветные кристаллы, т. пл. 87-88 °С.

Спектр ИК, см⁻¹: 3045 (C_{sp}²-H), 2962 (C_{sp}³-H), 1681 (C=O), 1600, 1508, 1454, 1386, 1300, 1219, 1147, 1097, 1070, 1028, 1014, 844, 812, 798, 783, 758, 740, 723, 704, 694, 586, 565, 534. **Спектр ЯМР**

¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.66 с (3H, CH₃), 3.93 д (1H, ²J_{HH} = 15.2 Гц,

CH₂), 4.99 д (1 H, ²J_{HH} = 15.2 Гц, CH₂), 6.91-6.95 м (2H, аром.), 7.05-7.09 м (3H, аром.),

7.19-7.22 м (5H, аром.), 7.43-7.48 м (2H, аром.), 7.93-7.95 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C**

(CDCl₃) δ, м.д.: 24.3 (CH₃), 43.7 (CH₂), 67.7 (C), 115.6 д (²J_{CF} = 21.0 Гц, 2CH_{аром}), 121.8

(CH_{аром}), 124.0 (CH_{аром}), 127.2 (CH_{аром}), 128.2 (2CH_{аром}), 128.3 (CH_{аром}), 128.4 (2CH_{аром}),

128.5 д (³J_{CF} = 8.6 Гц, 2CH_{аром}), 130.3 (C_{аром}), 132.4 (CH_{аром}), 135.9 (C_{аром}), 138.4 (C_{аром}),

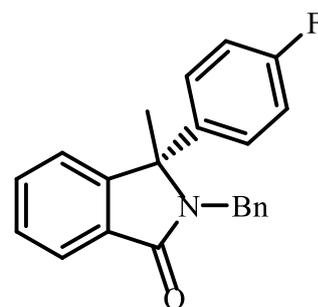
152.3 (C_{аром}), 162.5 д (¹J_{CF} = 246.0 Гц, CF), 168.7 (C=O). **Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %):** 331

[M]⁺ (100), 316 (32), 281 (12), 253 (4), 236 (8), 227 (18), 226 (76), 207 (28), 183 (16), 106

(10), 91 (70), 65 (6). **APPI-HRMS (m/z):** [M+H]⁺ вычислено для [C₂₂H₁₈FNO+H]⁺

332.1445; найдено 332.1457. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 95:5; 1.2

мл/мин; λ = 254 нм), t_r = 17.4 мин (*R*)-изомер, t_r = 23.4 мин (*S*)-изомер.



2-Бензил-3-метил-3-(3-метоксифенил)изоиндолин-1-он

(32d). Выход: 0.11 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 135-136

°С. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3070 (C_{sp}²-H), 3050 (C_{sp}²-H), 2970 (C_{sp}³-H),

1681 (C=O), 1606 (C=C), 1583 (C=C), 1469, 1433, 1386, 1355, 1317,

1296, 1155, 1107, 1039, 983, 869, 783, 773, 754, 723, 704, 692, 596,

518. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 1.65 с (3H, CH₃), 3.69 с (3H,

CH₃O), 3.90 д (1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц, CH₂), 5.07 д (1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц,

CH₂), 6.62-6.63 м (1H, аром.), 6.73 д.д. (1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, ⁴J_{HH} = 1.7 Гц, аром.), 6.77 д.д.

(1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, ⁴J_{HH} = 2.0 Гц, аром.), 7.09-7.12 м (1H, аром.), 7.19-7.25 м (6H, аром.),

7.42-7.45 м (2H, аром.), 7.92-7.94 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 24.2

(CH₃), 43.8 (CH₂), 55.3 (CH₃O), 68.2 (C), 112.8 (CH_{аром}), 113.0 (CH_{аром}), 118.9 (CH_{аром}),

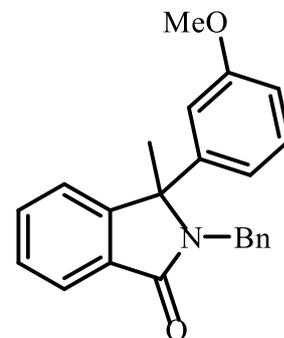
121.8 (CH_{аром}), 123.9 (CH_{аром}), 127.2 (CH_{аром}), 128.2 (3CH_{аром}), 128.4 (2CH_{аром}), 129.9

(CH_{аром}), 130.4 (C_{аром}), 132.3 (CH_{аром}), 138.5 (C_{аром}), 141.9 (C_{аром}), 152.3 (C_{аром}), 159.9

(C_{аром}), 168.9 (C=O). **Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %):** 343 [M]⁺ (60), 328 (14), 329 (14), 328

(100), 223 (22), 195 (8), 165 (10), 152 (6), 106 (4), 91 (48), 65 (6). **APPI-HRMS (m/z):**

[M+H]⁺ вычислено для [C₂₃H₂₁NO₂+H]⁺ 344.1645; найдено 344.1655. Анализ ВЭЖХ

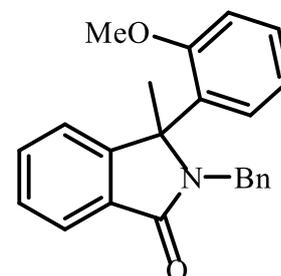


(Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 95:5; 1.2 мл/мин; $\lambda = 254$ нм), $t_r = 34.8$ мин, $t_r = 37.3$ мин.

2-Бензил-3-метил-3-(2-метоксифенил)изоиндолин-1-он

(32e). Выход: 0.14 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 146-147°C.

Спектр ИК, см⁻¹: 3060 (C_{sp²}-H), 3040 (C_{sp²}-H), 2972 (C_{sp³}-H), 2960 (C_{sp³}-H), 1680 (C=O), 1597 (C=C), 1593 (C=C), 1489, 1466, 1454, 1419, 1389, 1354, 1292, 1250, 1198, 1180, 1130, 1103, 1078, 1043, 1024, 980, 916, 844, 804, 759, 741, 704, 696, 642. **Спектр**



ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.65 с (3H, CH₃), 3.17 с (3H, OCH₃), 4.07

д (1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц, CH₂), 4.75 д (1H, ²J_{HH} = 15.6 Гц, CH₂), 6.56 д (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.), 6.97-7.05 м (2H, аром), 7.14-7.15 м (5H, аром.), 7.23-7.28 м (1H, аром), 7.38-7.41 м (2H, аром.), 7.49 д (1 H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, аром.), 7.89-7.91 м (1H, аром).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 26.4 (CH₃), 43.6 (CH₂), 55.1 (CH₃O), 66.8 (C), 111.9 (CH_{аром}), 120.3 (CH_{аром}), 120.6 (CH_{аром}), 123.2 (CH_{аром}), 126.9 (CH_{аром}), 127.2 (C_{аром}), 127.4 (CH_{аром}), 128.1 (2CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.6 (CH_{аром}), 130.6 (CH_{аром}), 131.4 (CH_{аром}), 131.7 (C_{аром}), 138.5 (C_{аром}), 152.2 (C_{аром}), 158.1 (C_{аром}), 169.3 (C=O).

Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 343 [M]⁺ (44), 328 (22), 312 (4), 281 (10), 252 (6), 239 (18), 238 (78), 223 (50), 207 (26), 197 (13), 178 (26), 165 (52), 152 (18), 151 (4), 104 (16), 91 (100), 77 (26), 65 (10).

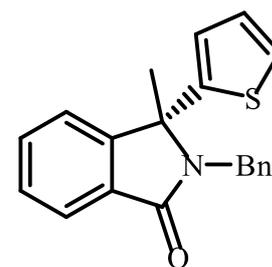
APPI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ вычислено для [C₂₃H₂₁NO₂+H]⁺ 344.1645; найдено 344.1655.

APPI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ вычислено для [C₂₃H₂₁NO₂+H]⁺ 344.1645; найдено 344.1655.

(S)-2-Бензил-3-метил-3-(тиофен-2-ил)изоиндолин-1-он (32f).

Выход: 0.10 г (63%), желтые кристаллы, т. пл. 92-94 °C. **Спектр ИК,**

см⁻¹: 3074 (C_{sp²}-H), 3032 (C_{sp²}-H), 2975 (C_{sp³}-H), 2900 (C_{sp³}-H), 1685 (C=O), 1604 (C=C), 1496, 1386, 1363, 1298, 1244, 1192, 1143, 1097, 979, 844, 756, 734, 727, 713, 700, 692, 621, 499. **Спектр ЯМР ¹H**



(CDCl₃) δ , м.д.: 1.70 с (3H, CH₃), 4.04 д (1H, ²J_{HH} = 16.0 Гц, CH₂),

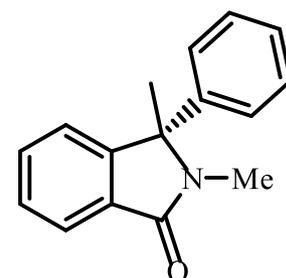
5.12 д (1H, ²J_{HH} = 16.0 Гц, CH₂), 6.92-6.95 м (2H, аром.), 7.21-7.27 м (7H, аром.), 7.45-7.53 м (2H, аром.), 7.92-7.94 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.:** 25.8 (CH₃), 43.5 (CH₂), 66.2 (C), 121.9 (CH_{аром}), 123.9 (CH_{аром}), 126.1 (CH_{аром}), 126.2 (CH_{аром}), 126.9 (CH_{аром}), 127.2 (CH_{аром}), 128.0 (2CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.6 (CH_{аром}), 130.0 (C_{аром}), 132.3 (CH_{аром}), 138.5 (C_{аром}), 145.7 (C_{аром}), 151.6 (C_{аром}), 168.0 (C=O).

Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 319 [M]⁺ (56), 304 (12), 215 (16), 214 (100), 213 (18), 200 (20), 171 (14), 152 (8), 115 (4), 106 (18), 91 (76), 65 (10).

APPI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ вычислено для

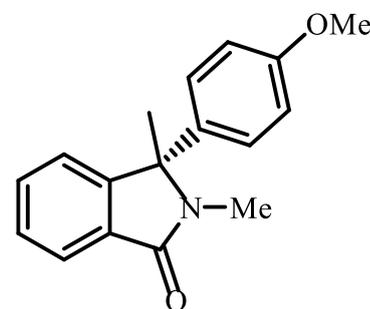
[C₂₀H₁₇NOS+H]⁺ 320.1104; найдено 320.1113. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 95:5; 1.2 мл/мин; λ = 254 нм), t_r = 19.6 мин (*R*)-изомер, t_r = 27.8 мин (*S*)-изомер.

(*S*)-2,3-Диметил-3-фенилизоиндолин-1-он (32g). Выход: 92 мг (76%), желтые кристаллы, т. пл. 112-113 °С, [α]_D²⁰ = -50.4 (с 0.23, CHCl₃) 55% *ee* (*S*)-изомер. Спектр ИК, см⁻¹: 3055 (C_{sp}²-H), 3024 (C_{sp}²-H), 1681 (C=O), 1643, 1492, 1446, 1411, 1373, 1288, 1226, 1211,



1195, 1161, 1091, 1072, 1056, 1026, 1010, 979, 921, 910, 848, 810, 756, 694. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.87 с (3H, CH₃), 2.85 с (3H, CH₃), 7.14-7.17 м (3H, аром.), 7.25-7.30 м (3H, аром.), 7.39-7.41 м (2H, аром.), 7.86 д (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 22.6 (CH₃), 24.8 (CH₃), 67.2 (C), 121.9 (CH_{аром.}), 123.7 (CH_{аром.}), 126.2 (CH_{аром.}), 127.9 (CH_{аром.}), 128.1 (CH_{аром.}), 128.9 (CH_{аром.}), 130.7 (CH_{аром.}), 131.9 (C_{аром.}), 140.0 (C_{аром.}), 151.9 (C_{аром.}), 168.2 (C=O). АРПИ-HRMS (m/z): [M+H]⁺ вычислено для [C₁₆H₁₅NO+H]⁺ 238.1226; найдено 238.1238. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 97:3; 1.2 мл/мин; λ = 254 нм), t_r = 25.5 мин (*R*)-изомер, t_r = 27.1 мин (*S*)-изомер.

(*S*)-2,3-Диметил-3-(4-метоксифенил)изоиндолин-1-он (32h). Выход: 0.06 г (43%), желтое масло, [α]_D²⁰ = 21.7 (с 1.0, CHCl₃), 23% *ee* (*S*)-изомер. Спектр ИК, см⁻¹: 3040 (C_{sp}²-H), 3000 (C_{sp}²-H), 2931 (C_{sp}³-H), 1681 (C=O), 1608 (C=C), 1583 (C=C), 1510, 1467, 1417, 1373, 1300, 1247, 1178, 1124, 1103,

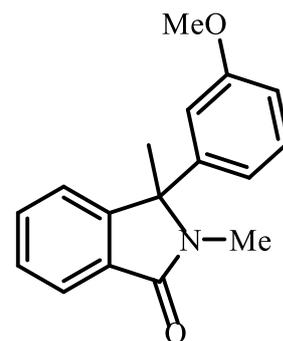


1078, 1058, 1026, 1008, 954, 908, 860, 833, 804, 777, 754, 727, 694, 653, 636, 597, 572, 547, 528. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.84 с (3H, CH₃), 2.82 с (3H, CH₃), 3.76 с (3H, CH₃O), 6.80-6.82 м (2H, аром.), 7.05-7.07 м (2H, аром.), 7.12-7.16 м (1H, аром.), 7.39-7.43 м (2H, аром.), 7.84-7.87 м (1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 22.7 (CH₃), 24.6 (CH₃), 55.3 (CH₃O), 66.9 (C), 114.2 (2CH_{аром.}), 121.8 (CH_{аром.}), 123.6 (CH_{аром.}), 127.5 (2CH_{аром.}), 128.0 (CH_{аром.}), 130.7 (C_{аром.}), 131.8 (C_{аром.}), 131.9 (CH_{аром.}), 152.3 (C_{аром.}), 159.2 (C_{аром.}), 168.1 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₇NO₂, %: С 76.38; Н 6.41; N 5.24. Найдено, %: С 76.44; Н 6.43; N 5.29. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 97:3; 1.2 мл/мин; λ = 254 нм), t_r = 25.1 мин (*S*)-изомер, t_r = 29.3 мин (*R*)-изомер.

2,3-Диметил-3-(3-метоксифенил)изоиндолин-1-он (32i).

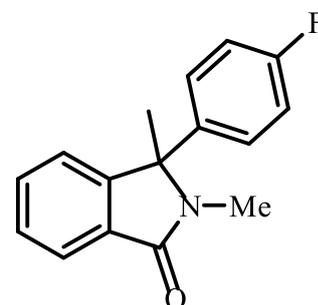
Выход: 93 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 120-121°C.

Спектр ИК, см⁻¹: 3041 (C_{sp}²-H), 3007 (C_{sp}²-H), 2964 (C_{sp}³-H), 1678 (C=O), 1606 (C=C), 1583 (C=C), 1558, 1541, 1508, 1489, 1469, 1450, 1417, 1319, 1298, 1261, 1251, 1195, 1170, 1091, 1043, 1028, 1010, 970, 958, 893, 871, 802, 785, 754, 704, 696, 669, 644, 599, 570, 561, 547. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** . 1.85 с (3H, CH₃), 2.86 с (3H, CH₃), 3.72 с (3H, CH₃O), 6.68-6.69 м (1H, аром.), 6.74-6.80 м (2H, аром.), 7.15-7.17 м (1H, аром.), 7.20-7.24 м (1H, аром.), 7.39-7.43 м (2H, аром.), 7.84-7.86 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 22.7 (CH₃), 24.8 (CH₃), 55.3 (CH₃O), 67.2 (C), 112.5 (CH_{аром.}), 112.6 (CH_{аром.}), 118.5 (CH_{аром.}), 121.8 (CH_{аром.}), 123.7 (CH_{аром.}), 128.1 (CH_{аром.}), 129.9 (CH_{аром.}), 130.6 (C_{аром.}), 131.9 (CH_{аром.}), 141.8 (C_{аром.}), 151.8 (C_{аром.}), 160.1 (C_{аром.}), 168.2 (C=O). **APPI-HRMS (m/z):** [M+H]⁺ вычислено для [C₁₇H₁₇NO₂+H]⁺ 268.1332; найдено 268.1344.



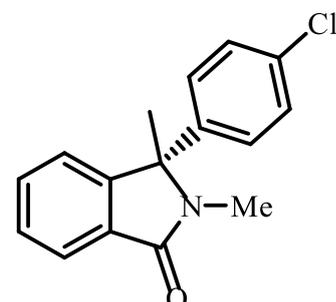
2,3-Диметил-3-(4-фторфенил)изоиндолин-1-он (32j).

Выход: 44 мг (34%), желтые кристаллы, т. пл. 87-88 °C. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3072 (C_{sp}²-H), 3035 (C_{sp}²-H), 2960 (C_{sp}³-H), 2926 (C_{sp}³-H), 2854 (C_{sp}³-H), 1691 (C=O), 1600, 1508, 1469, 1421, 1382, 1371, 1259, 1222, 1168, 1099, 1078, 1029, 1014, 862, 840, 810, 783, 759, 723, 696, 651, 592, 567, 524. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:** 1.86 с (3H, CH₃), 2.83 с (3H, CH₃), 6.96-6.99 м (2H, аром.), 7.00-7.14 м (3H, аром.), 7.41-7.45 м (2H, аром.), 7.86-7.88 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:** 22.8 (CH₃), 24.6 (CH₃), 66.7 (C), 115.8 д (²J_{CF} = 21.0 Гц, 2CH_{аром.}), 121.8 (CH_{аром.}), 123.8 (CH_{аром.}), 128.1 д (³J_{CF} = 8.6 Гц, 2CH_{аром.}), 128.3 (CH_{аром.}), 130.6 (C_{аром.}), 132.1 (CH_{аром.}), 135.8 (C_{аром.}), 151.8 (C_{аром.}), 162.4 д (¹J_{CF} = 247.3 Гц, CF), 168.1 (C=O). **Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %):** 255 [M]⁺ (10) 241 (55), 240 (100), 239 (45), 197 (8), 183 (10), 161 (20), 160 (42), 103 (10), 95 (12). Вычислено для C₁₆H₁₄FNO, %: C 75.28; H 5.53; N 5.49. Найдено, %: C 70.20; H 5.50; N 5.41.



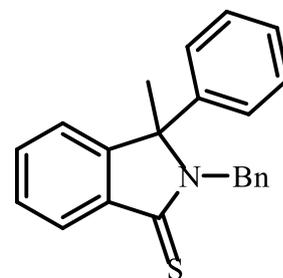
(S)-2,3-Диметил-3-(4-хлорфенил)изоиндолин-1-он (32k).

Выход: 0.08 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 84-87 °C [α]_D²⁰ = 3.3 (с 1.0, CHCl₃), 4% ee (S)-изомер. **Спектр ИК, см⁻¹:**



δ : 3074 (C_{sp^2} -H), 3055 (C_{sp^2} -H), 2924 (C_{sp^3} -H), 2854 (C_{sp^3} -H), 1691 (C=O), 1614, 1595, 1490, 1469, 1417, 1377, 1282, 1253, 1186, 1159, 1093, 1076, 1028, 1012, 860, 831, 800, 788, 765, 719, 694, 677, 580, 547, 514, 505. **Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 1.85 с (3H, CH_3), 2.83 с (3H, CH_3), 7.08-7.13 м (3H, аром.), 7.26-7.28 м (2H, аром.), 7.41-7.44 м (2H, аром.), 7.85-7.87 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 22.6 (CH_3), 24.7 (CH_3), 66.8 (C), 121.8 ($CH_{аром.}$), 123.8 ($CH_{аром.}$), 127.7 ($2CH_{аром.}$), 128.4 ($CH_{аром.}$), 129.1 ($2CH_{аром.}$), 130.6 ($C_{аром.}$), 132.1 ($CH_{аром.}$), 134.0 ($C_{аром.}$), 138.7 ($C_{аром.}$), 151.5 ($C_{аром.}$), 168.1 (C=O). **Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %):** 273 [$M+2$]⁺ (4), 271 [M]⁺ (5), 258 (25), 256 (100), 207 (10), 160 (50), 103 (8). Вычислено для $C_{16}H_{14}ClNO$, %: C 70.72; H 5.19; N 5.15. Найдено, %: C 70.66; H 5.17; N 5.10. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 97:3; 1.2 мл/мин; $\lambda = 254$ нм), $t_r = 15.6$ мин (*S*)-изомер, $t_r = 17.1$ мин (*R*)-изомер.

2-Бензил-3-метил-3-фенилизоиндолин-1-тион (33). К раствору изоиндолинона (50 мг, 0.16 ммоль) в 2 мл толуола добавили реагент Лавессона (71 мг, 0.17 ммоль). Полученную смесь кипятили 8 ч в атмосфере аргона. Растворитель упарили в вакууме. Продукт очистили фильтрованием через слой силикагеля (элюент CCl_4). Выход: 38 мг (72%), желтое масло.



Спектр ИК, cm^{-1} : 3050 (C_{sp^2} -H), 3000 (C_{sp^2} -H), 2920 (C_{sp^3} -H), 1595, 1494, 1471, 1444, 1433, 1400, 1354, 1307, 1230, 1163, 1095, 1072, 1028, 997, 908, 852, 767, 727, 696, 617, 601, 567, 528. **Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 1.69 с (3H, CH_3), 4.17 д (1H, $^2J_{HH} = 15.6$ Гц, CH_2), 5.80 д (1H, $^2J_{HH} = 15.6$ Гц, CH_2), 7.07-7.09 м (3H, аром), 7.18-7.30 м (8H, аром.), 7.45-7.50 м (2H, аром.), 8.16-8.19 м (1H, аром.). **Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.:** 23.4 (CH_3), 47.9 (CH_2), 76.3 (C), 121.3 ($CH_{аром.}$), 126.3 ($CH_{аром.}$), 126.5 ($2CH_{аром.}$), 127.4 ($CH_{аром.}$), 127.8 ($2CH_{аром.}$), 128.4 ($2CH_{аром.}$), 128.5 ($CH_{аром.}$), 128.6 ($CH_{аром.}$), 129.1 ($2CH_{аром.}$), 132.3 ($CH_{аром.}$), 136.9 ($C_{аром.}$), 137.3 ($C_{аром.}$), 138.8 ($C_{аром.}$), 150.9 ($C_{аром.}$), 194.3 (C=S). **Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %):** 329 [M]⁺ (82), 297 (8), 296 (16), 281 (48), 267 (8), 253 (12), 238 (10), 224 (18), 207 (100), 191 (38), 165 (8), 133 (8), 96 (6), 91 (20), 73 (10), 44 (5). Вычислено для $C_{22}H_{19}NS$, %: C 80.20; H 5.81; N 4.25; S 9.73. Найдено, %: C 80.29; H 5.83; N 4.28; S 9.77.

3.4.3 Синтез индан-1-онов

Методики внутримолекулярного арилирования α,β -непредельных кетонов

Метод А: К раствору *o*-бромхалкона **19a** (0.4 г, 1.39 ммоль) и диизопропилэтиламина (0.36 г, 2.78 ммоль) в 3 мл ДМФА добавляли 5 мольн.% катализатора (0.070 ммоль). Смесь нагревали при 150 °С в течение 16 часов в запаянной ампуле в атмосфере аргона при перемешивании. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc, подкисляли 2М раствором HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические вытяжки сушили над Na₂SO₄, упаривали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

Метод В: В ампулу, заполненную аргоном, добавляли 5 мольн.% катализатора (0.035 ммоль) или 5 мольн.% предкатализатора (0.035 ммоль) и 6 мольн.% лиганда (0.042 ммоль) и 1 мл ТГФ. Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли раствор бензойной кислоты (0.09 г, 0.70 ммоль) и *N,N*-диметилциклогексиламина (0.4 г, 3.15 ммоль) в 1 мл этиленгликоля и *o*-бромхалкон **19a** (0.2 г, 0.70 ммоль). Растворители использовали в соотношении 1:1. Реакционную смесь нагревали до температуры 100 °С и перемешивали 48 ч в запаянной ампуле. Затем раствор подкисляли 2М раствором HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

Метод С: В ампулу, заполненную аргоном, добавляли 5 мольн.% NiBr₂ (7.6 мг, 0.035 ммоль) и 6 мольн.% лиганда **L12** (14 мг, 0.042 ммоль) и 1 мл ДМФА. Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли Li₂CO₃ (0.16 г, 2.09 ммоль, 3 экв.), Mn (0.12 г, 2.09 ммоль, 3 экв.), H₂O (0.70 ммоль, 13 мкл, 1 экв.) и раствор соединения **19a** или (0.2 г, 0.70 ммоль) в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь нагревали до температуры 80 °С и перемешивали 48 ч в запаянной ампуле. Затем раствор подкисляли 2М раствором HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

Метод D: В ампулу, заполненную аргоном, добавляли 5 мольн.% предкатализатора (0.028 ммоль), 6 мольн.% лиганда (0.034 ммоль) и 2 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли *N,N*-диметилциклогексиламин (1.12 ммоль) и *o*-замещенный халкон **20** или **21** или **22** (0.56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 100 °С и перемешивали 48 ч в запаянной ампуле. Затем раствор подкисляли 2М раствором HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl₄).

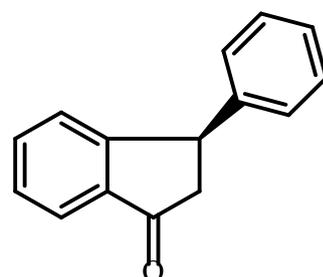
(R)-3-Фенилиндан-1-он (34). Бесцветные кристаллы, т. пл.

75-76 °С, $[\alpha]_D^{20} = -33.4$ (*c* 1.0, CHCl₃), 85% *ee* (*R*)-изомер. Спектр

ИК, см⁻¹: 3061 (C_{sp²}-H), 3028 (C_{sp²}-H), 2960 (C_{sp³}-H), 2924 (C_{sp³}-H), 2854 (C_{sp³}-H), 1714 (C=O), 1600, 1492, 1462, 1454, 1404, 1317, 1288, 1236, 1199, 1149, 1093, 1076, 1045, 1029, 1016, 929, 869, 796, 758, 700, 574, 545, 528. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:

2.68 дд (1H, ²J_{HH} = 19.2 Гц, ³J_{HH} = 3.8 Гц, CH₂), 3.23 дд (1H, ²J_{HH} = 19.2 Гц, ³J_{HH} = 8.0 Гц, CH₂), 4.56 дд (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, ³J_{HH} = 3.8 Гц, CH), 7.12 д (2H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.), 7.22-7.32 м (4H, аром.), 7.41 т (1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, аром.), 7.55 т (1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, аром.), 7.80 д (1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:

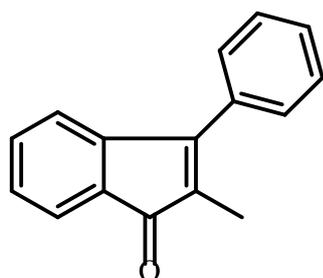
44.5 (CH), 46.9 (CH₂), 123.5 (CH_{аром}), 126.9 (CH_{аром}), 127.1 (CH_{аром}), 127.7 (2CH_{аром}), 127.9 (CH_{аром}), 129.0 (2CH_{аром}), 135.2 (CH_{аром}), 136.8 (C_{аром}), 143.8 (C_{аром}), 158.0 (C_{аром}), 206.1 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 208 [M]⁺ (100), 193 (22), 178 (44), 165 (38), 152 (12), 130 (10), 102 (8), 89 (8), 77 (8). Вычислено для C₁₅H₁₂O, %: C 86.51; H 5.81. Найдено, %: C 86.58; H 5.86. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3, *n*-гексан/*i*-PrOH, 97:3; 1.2 мл/мин; λ = 210 нм), *t_r* = 8.2 мин (*R*)-изомер, *t_r* = 8.8 мин (*S*)-изомер.



2-Метил-3-фенил-1H-инден-1-он (35). Желтые

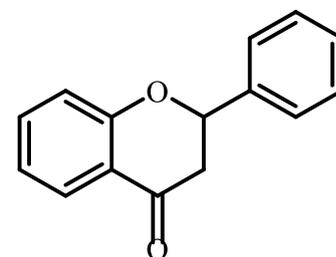
кристаллы, т. пл. 80-82 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3057 (C_{sp²}-H), 2916 (C_{sp³}-H), 1705 (C=O), 1608, 1455, 1365, 1392, 1332, 1206, 1160, 1080, 1012, 934, 774, 701. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.:

1.92 с (3H, CH₃), 7.05 д (1H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, аром.), 7.18 т (1H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, аром.), 7.28 т (1H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, аром.), 7.43-7.53 м (6H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.:



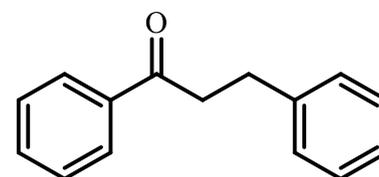
(2CH_{аром}), 128.2 (2CH_{аром}), 128.8 (CH_{аром}), 129.3 (CH_{аром}), 131.1 (C_{аром}), 131.2 (C_{аром}), 132.8 (C_{аром}), 133.2 (CH_{аром}), 145.8 (C_{аром}), 154.8 (C_{аром}), 198.4 (C=O). **Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %):** 220 [M]⁺ (100), 207 (25), 191 (58), 165 (46), 115 (6). Вычислено для C₁₆H₁₂O, %: C 87.25; H 5.49. Найдено, %: C 87.32; H 5.53.

2-Фенилхроман-4-он (36). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 74-76 °С. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3062 (C_{sp²}-H), 3030 (C_{sp²}-H), 2962 (C_{sp³}-H), 2924 (C_{sp³}-H), 1693 (C=O), 1606, 1463, 1454, 1425, 1259, 1211, 1138, 1024, 904, 796, 759, 700, 592, 569, 518. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.:** 2.90 дд (1H, ²J_{HH} = 16.8 Гц, ³J_{HH} = 2.8 Гц, CH₂), 3.10 дд (1H, ²J_{HH} = 16.8 Гц, ³J_{HH} = 13.2 Гц, CH₂), 5.40 дд



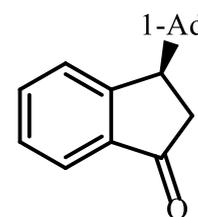
(1H, ³J_{HH} = 13.2 Гц, ³J_{HH} = 2.8 Гц, CH), 7.04-7.06 м (2H, аром.), 7.38-7.54 м (6H, аром.), 7.93 дд. (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, ⁴J_{HH} = 1.6 Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.:** 44.8 (CH₂), 79.7 (CH), 118.2 (CH_{аром}), 121.0 (C_{аром}), 121.7 (CH_{аром}), 126.3 (2CH_{аром}), 127.2 (CH_{аром}), 128.8 (CH_{аром}), 128.9 (2CH_{аром}), 136.3 (CH_{аром}), 138.8 (C_{аром}), 161.7 (C_{аром}), 192.1 (C=O). **Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %):** 224 [M]⁺ (30), 207 (100), 179 (18), 131 (22), 147 (20), 131 (26), 120 (25), 103 (30), 77 (27). Вычислено для C₁₇H₁₈O₂, %: C 80.34; H 5.39. Найдено, %: C 80.39; H 5.44.

1,3-Дифенилпропан-1-он. Бесцветные кристаллы, т. пл. 69-70 °С. **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.:** 3.07 т (2H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, CH₂), 3.30 т (2H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, CH₂), 7.20-7.32 м (5H, аром.), 7.44 т (2H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.), 7.55 т (1H,



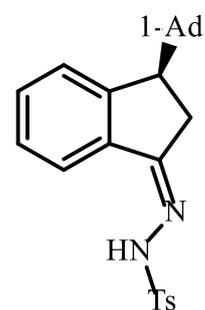
³J_{HH} = 7.2 Гц, аром.), 7.95 д (2H, ³J_{HH} = 7.2 Гц, аром.). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.:** 30.2 (CH₂), 40.5 (CH₂), 126.2 (CH_{аром}), 128.1 (2CH_{аром}), 128.5 (2CH_{аром}), 128.6 (2CH_{аром}), 128.7 (2CH_{аром}), 133.1 (CH_{аром}), 136.9 (C_{аром}), 141.4 (C_{аром}), 199.3 (C=O). **Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %):** 210 (82), 105 (100), 77 (36). Вычислено для C₁₅H₁₄O₂, %: C 85.68; H 6.71. Найдено, %: C 85.77; H 6.76.

(R)-3-(Адамантан-1-ил)индан-1-он (37). Получен по методу С из 1-(2-бромфенил)-3-(адамантан-1-ил)проп-2-ен-1-она **19b**. Продукт очищали методом колоночной хроматографии. Выход (40%), бесцветные кристаллы, т.пл. 131-132 °С, [α]_D²⁰ = -67.1 (с 1.0, CHCl₃), 97% *ee* (*R*)-изомер. **Спектр ИК, см⁻¹:** 3000 (C_{sp²}-H), 2897 (C_{sp³}-H), 2841 (C_{sp³}-H), 1703 (C=O), 1600, 1581, 1469, 1460, 1444, 1402, 1359, 1342,



1323,1311,1298,1278, 1230, 1207, 1151, 1099, 1049, 975, 947, 939, 923, 891, 837, 815, 758, 702, 673, 615, 586, 543, 520. **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.:** 1.38-1.41 м (3H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.55-1.67 м (9H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.94 с (3H, CH_{Ad}), 2.55 дд (1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, CH_2), 2.74 дд (1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, CH_2), 3.35 дд (1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, CH), 7.34-7.38 м (1H, аром.), 7.52-7.54 м (2H, аром.), 7.72 д (1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, аром.), **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.:** 28.5 (3CH_{Ad}), 36.5 (C_{Ad}), 36.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.8 (CH_2), 39.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 49.9 (CH), 123.3 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 133.5 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 137.9 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 155.3 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 206.9 ($\text{C}=\text{O}$). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %):** 266 (8) $[\text{M}]^+$, 136 (12), 135 (100), 107 (10), 93 (20), 79 (16), 77 (12).

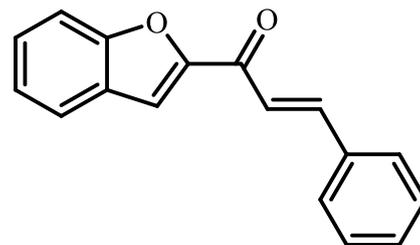
Тозилгидразон (*R*)-3-(адамантан-1-ил)индан-1она (38). К 50 мг (0.1877 ммоль) (*R*)-3-(адамантан-1-ил)инданона **37** и 35 мг (0.1877 ммоль) тозилгидразина добавляли 5 мл метанола и нагревали при кипении в течение 5 часов. Растворитель отгоняли. Выход: 81 мг (количественный), бесцветные кристаллы, т.пл. 194-198°C (с разл.). Кристаллы, пригодные для РСА получали медленным упариванием



раствора в метаноле при комнатной температуре. **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.:** 1.30-1.36 м (3H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.47-1.65 м (9H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.90 с (3H, CH_{Ad}), 2.44 дд (1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, CH_2), 2.70 дд (1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, CH_2), 2.91 д (1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, CH), 7.23-7.36 м (6H, аром.), 7.69 д (1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, аром.), 7.92 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, аром.), **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.:** 21.8 (CH_3), 28.5 (3CH_{Ad}), 29.2 (CH_2), 36.6 (C_{Ad}), 36.9 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 39.6 ($3\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 52.5 (CH), 122.1 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.5 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.2 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.7 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 130.1 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 135.6 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 138.1 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 144.2 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 148.7 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 162.2 ($\text{C}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: С 71.86; Н 6.96; S 7.38. Найдено, %: С 71.95; Н 6.99; S 7.43. РСА: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $M = 434.58$, моноклинная, пространственная группа симметрии $P1211$, $a = 12.083(2)$ Å, $b = 10.7837(18)$ Å, $c = 18.012(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 104.664(5)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; $V = 2270.5(7)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.271$ г/см³; $\text{MoK}\alpha$ (0.71073 Å); $F(000) = 928$; Θ диапазон 2.22-29.51°; $\mu = 0.168$ мм⁻¹; $h_{\text{min}} = -15$, $h_{\text{max}} = 15$, $k_{\text{min}} = -13$, $k_{\text{max}} = 13$, $l_{\text{min}} = -23$, $l_{\text{max}} = 23$; полное число откликов/уникальные отклики = 65578 / 9891; $T = 150$ К; окончательные индексы $[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0.0351$, $\omega R_2 = 0.0820$, R индексы (все данные) $R_1 = 0.0384$, $\omega R_2 = 0.0838$, параметр Флэка $\chi = 0.02(2)$.

1-(Бензофуран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (39).

Получен по методу **В** из соединения **19с**. Бесцветные кристаллы, т. пл. 125-126 °С. Спектр ИК, см⁻¹: 3101 (C_{sp}²-H), 3061 (C_{sp}²-H), 1654 (C=O), 1593, 1573, 1550, 1494, 1473, 1359, 1350, 1342, 1328, 1307, 1290, 1253, 1205, 1195,



1176, 1157, 1138, 1111, 1072, 1043, 999, 985, 977, 937, 877, 858, 831, 810, 775, 759, 750, 740, 719, 711, 680, 611, 594, 559, 549, 536. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.30-7.34 м (1H, аром.), 7.42-7.45 м (3H, аром.), 7.47-7.51 м (1H, аром.), 7.58 д (1H, ³J_{HH} = 15.6 Гц, =CH), 7.63-7.65 м (1H, аром.), 7.68-7.72 м (1H, аром.), 7.72 д (1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, аром.), 7.95 д (1H, ³J_{HH} = 15.6 Гц, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ, м.д.: 112.6 (CH_{аром}), 121.2 (=CH), 123.3 (CH_{аром}), 123.4 (CH_{аром}), 124.1 (CH_{аром}), 127.4 (C_{аром}), 128.4 (CH_{аром}), 128.8 (2CH_{аром}), 129.1 (2CH_{аром}), 130.9 (CH_{аром}), 134.7 (C_{аром}), 144.8 (=CH), 153.8 (C_{аром}), 155.9 (C_{аром}), 179.8 (C=O). Вычислено для C₁₇H₁₂O₂, %: С 82.24; Н 4.87. Найдено, %: С 82.30; Н 4.89.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показано, что комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами являются эффективными катализаторами внутримолекулярной восстановительной реакции Хека с участием N-(2-фенилаллил)- и N-[2-(адамантан-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 (1*R*,2*R*)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином.
2. Разработан метод получения 3-адамантилзамещенных индолинов и 2,3-дигидробензофуранов, а также спиро-гомоадамантан/оксиндола на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека каркасных субстратов с экзо- и эндоциклическими связями C=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 Pd(OAc)₂ / (*R*)-C₃-Tunerphos 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*)-SDP. В то же время, введение адамантильного заместителя в молекулу непредельного субстрата приводит к значительному снижению энантиоселективности. В то же время, использование комплекса Ni(0), генерируемого *in situ* из соли Ni(II) и бис-оксазолинового лиганда позволяет сохранить высокую энантиоселективность реакции (97% *ee*) также и в случае адамантилзамещенного α,β-непредельного кетона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mizoroki, T. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium / T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1971. – V. 44. – P. 581.
2. Heck, R. F. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides / R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr. // J. Org. Chem. – 1972. – V. 37. – P. 2320-2322.
3. Mori, M. The reactions and syntheses with organometallic compounds. V. a new synthesis of indoles and isoquinolines by intramolecular palladium-catalyzed reactions of aryl halides with olefinic bonds / M. Mori, K. Chiba, Y. Ban // Tetrahedron Lett. – 1977. – V. 18. – P. 1037-1040.
4. Olde, R. Conversion of 2-halo-*N*-allylanilines to indoles via palladium(0) oxidative addition-insertion reactions / R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff, L. S. Hegedus // J. Org. Chem. – 1980. – V. 45. – P. 2709-2710.
5. Kasahara, A. Synthesis of 3-substituted indoles by a palladium-assisted reaction / A. Kasahara, T. Izumi, S. Murakami, H. Yanai // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1986. – V. 59. – P. 927-928.
6. Hegedus, L. S. Palladium(0)-catalyzed syntheses of indoloquinones / L. S. Hegedus, T.A. Mulhern, A. Mori // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – P. 4282-4288.
7. Collman, J.P., Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry / J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke. – United Kingdom: Oxford University Press, 1987. – 989 p.
8. Amatore, C. Evidence of the formation of zerovalent palladium Pd(OAc)₂ and triphenylphosphine / C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki // Organometallics. – 1992. – V. 11. – P. 3009-3013.
9. Amatore, C. Rates and mechanism of the formation of zerovalent palladium complexes from mixtures of Pd(OAc)₂ and tertiary phosphines and their reactivity in oxidative additions / C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki // Organometallics. – 1995. – V. 14. – P. 1818-1826.
10. Reetz, M. T. Phosphane-free palladium-catalyzed coupling reactions: the decisive role of Pd nanoparticles / M. T. Reetz, E. Westermann // Angew. Chem. Int. Ed. – 2000. – V. 39. – P. 165-168.

11. Polynski, M. V. Modeling key pathways proposed for the formation and evolution of “cocktail”-type systems in Pd-catalyzed reactions involving ArX reagents / M. V. Polynski, V. P. Ananikov // *ACS Catal.* – 2019. – V. 9. – P. 3991-4005.
12. Eremin, D. B. Understanding active species in catalytic transformations: From molecular catalysis to nanoparticles, leaching, “Cocktails” of catalysts and dynamic systems / D. B. Eremin, V. P. Ananikov // *Coord. Chem. Rev.* – 2017. – V. 346. – P. 2-19.
13. Astakhov, A. V. A new mode of operation of Pd-NHC systems studied in a catalytic Mizoroki–Heck reaction / A. V. Astakhov, O. V. Khazipov, A. Y. Chernenko, D. V. Pasyukov, A. S. Kashin, E. G. Gordeev, V. N. Khrustalev, V. M. Chernyshev, V. P. Ananikov // *Organometallics* – 2017. – V. 36. – P. 1981-1992.
14. Chernyshev, V. M. The key role of R–NHC coupling (R= C, H, heteroatom) and M–NHC bond cleavage in the evolution of M/NHC complexes and formation of catalytically active species / V. M. Chernyshev, E. A. Denisova, D. B. Eremin, V. P. Ananikov // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 11. – P. 6957-6977.
15. Grigg, R. Suppression of alkene isomerisation in products from intramolecular Heck reactions by addition of Tl(I) salts / R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhakumar, V. Sridharan, A. Teasdale // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – P. 687-690.
16. Beletskaya, I. P. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis / I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – P. 3009-3066.
17. Xue, L. Theoretical aspects of palladium-catalysed carbon–carbon cross-coupling reactions / L. Xue, Z. Lin // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – P. 1692-1705.
18. Diccianni, J. Mechanisms of nickel-catalyzed coupling reactions and applications in alkene functionalization / J. Diccianni, Q. Lin, T. Diao // *Acc. Chem. Res.* – 2020. – V. 53. – P. 906-919.
19. Chernyshev, V. M. Nickel and palladium catalysis: Stronger demand than ever / V. M. Chernyshev, V. P. Ananikov // *ACS Catal.* – 2022. – V. 12. – P. 1180-1200.
20. Ananikov, V. P. Nickel: the “spirited horse” of transition metal catalysis / V. P. Ananikov // *ACS Catal.* – 2015. – V. 5. – P. 1964-1971.
21. Lin, B. N. Comparing nickel- and palladium-catalyzed Heck reactions / B. L. Lin, L. Liu, Y. Fu, S.-W. Luo, Q. Chen, Q.-X. Guo // *Organometallics* – 2004. – V. 23. – P. 2114-2123.

22. Menezes da Silva, V. H. *N*-heterocyclic carbene based nickel and palladium complexes: A DFT comparison of the Mizoroki–Heck catalytic cycles / V. H. Menezes da Silva, A. A. C. Braga, T. R. Cundari // *Organometallics*. – 2016 – V. 35. – P. 3170-3181.
23. Cao, M. Recent advances in theoretical studies on ligand-controlled selectivity of nickel- and palladium-catalyzed cross-coupling reactions / M. Cao, H. Xie // *Chin. Chem. Lett.* – 2021 – V. 32. – P. 319-327.
24. Imamoto, T. Searching for practically useful P-chirogenic phosphine ligands / T. Imamoto // *Chem. Rec.* – 2016 – V. 16. – P. 2659-2673.
25. Liu, D. Practical P-chiral phosphane ligand for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation / D. Liu, X. Zhang // *Eur. J. Org.Chem.* – 2005 – V. 2005. – P. 646–649.
26. Bausch, C. C., Pfaltz, A. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, ed. Q.-L. Zhou, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim - 2011, V. 6. - P. 221–226.
27. Arthurs, R. A. Stereoselective synthesis of all possible phosphorox ligand diastereoisomers displaying three elements of chirality: stereochemical optimization for asymmetric catalysis / R. A. Arthurs, D. L. Hughes, C. J. Richards // *J. Org.Chem.*– 2020 – V. 85. – P. 4838–4847.
28. Desimoni, G. C₂-symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis / G. Desimoni, G. Faita and K. A. Jørgensen // *Chem. Rev.*– 2006 – V. 106. – P. 3561-3651.
29. Hargaden, G. C. Recent applications of oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis / G. C. Hargaden, P. J. Guiry // *Chem. Rev.*– 2009 – V. 109. – P. 2505–2550.
30. Stanley, L. M., Sibi, M. P. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, ed. Q.-L. Zhou, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim – 2011 – V. 5. - P. 171–219.
31. Li, W. Multifunctional isoquinoline-oxazoline ligands of chemical and biological importance / W. Li, G. Wang, J. Lai, S. Li // *Chem. Commun.* – 2019 – V. 55. – P. 5902-5905.
32. Roy, A. H. Directly observed reductive elimination of aryl halides from monomeric arylpalladium (II) halide complexes / A. H. Roy, J. F. Hartwig // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003 – V. 125. – P. 13944–13945.
33. Teichert, J. F. Phosphoramidites: privileged ligands in asymmetric catalysis / J. F. Teichert, B. L. Feringa // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2010 – V. 49. – P. 2486–2528.
34. Jones, D. J. The emergence of Pd-mediated reversible oxidative addition in cross coupling, carbohalogenation and carbonylation reactions / D. J. Jones, M. Lautens, G. P. McGlacken // *Nat. Catal.* – 2019 – V. 2. – P. 843–851.

35. Gøgsig, T. M. Mild and efficient nickel-catalyzed Heck reactions with electron-rich olefins / T. M. Gøgsig, J. Kleimark, S. O. N. Lill, S. Korsager, A. T. Lindhardt, P.-O. Norrby and T. Skrydstrup // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012– V. 134. – P. 443-452.
36. Suganthy, P. K. Nickel(II) thiosemicarbazone complex catalyzed Mizoroki–Heck reaction / P. K. Suganthy, R. N. Prabhu, V. S. Sridevi // *Tetrahedron Lett.* – 2013– V. 54. – P. 5695–5698.
37. Tasker, S. Z. Nickel-Catalyzed Mizoroki–Heck Reaction of Aryl Sulfonates and Chlorides with Electronically Unbiased Terminal Olefins: High Selectivity for Branched Products / S. Z. Tasker, A. C. Gutierrez, T. F. Jamison // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2014– V. 53. – P. 1858–1861.
38. Wang, J. Nickel(II) complex containing N-(4,5-dihydrooxazol-2-yl) benzamide ligands: highly efficient catalyst for Heck coupling reactions / J. Wang, Y. Zong, S. Wei, Y. Pan // *Appl. Organomet. Chem.* – 2014 – V. 28. – P. 351-353.
39. Nowrouzi, N. NiCl₂·6H₂O: an efficient catalyst precursor for phosphine-free Heck and Sonogashira cross-coupling reactions / N. Nowrouzi, M. Zarei // *Tetrahedron.* – 2015– V. 71. – P. 7847–7852.
40. Kampmann, S. S. Exploring the catalytic reactivity of nickel phosphine–phosphite complexes / S. S. Kampmann, N. Y. T. Man, A. J. McKinley, G. A. Koutsantonis, S. G. Stewart // *Aust. J. Chem.* – 2015– V. 68. – P. 1842-1853.
41. Desrosiers, J. N. Construction of Quaternary Stereocenters by Nickel-Catalyzed Heck Cyclization Reactions / J. N. Desrosiers, L. Hie, S. Biswas, O. V. Zatulochnaya, S. Rodriguez, H. Lee, N. Grinberg, N. Haddad, N. K. Yee, N. K. Garg, C. H. Senanayake // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016– V. 55. – P. 11921–11924.
42. Pfaltz, A. Chiral semicorrins and related nitrogen heterocycles as ligands in asymmetric catalysis / A. Pfaltz // *Acc. Chem. Res.* – 1993– V. 26. – P. 339-345.
43. Fritschi, H. Semicorrin Metal Complexes as Enantioselective Catalysts. Part 1. Synthesis of chiral semicorrin ligands and general concepts / H. Fritschi, U. Leutenegger, K. Siegmann, A. Pfaltz, W. Keller, C. Kratky // *Helv. Chim. Acta.* – 1988– V. 71. – P. 1541–1552.
44. Sakamoto, T. Concise synthesis of CC-1065/duocarmycin pharmacophore using the intramolecular Heck reaction / T. Sakamoto, Y. Kondo, M. Uchiyama, H. Yamanaka // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1993. – P.1941-1942.

45. Umezaki, S. Total synthesis of lysergic acid / S. Umezaki, S. Yokoshima, T. Fukuyama // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 4230-4233.
46. Martínez-Estíbalez, U. Intramolecular Mizoroki–Heck Reaction in the Regioselective Synthesis of 4-Alkylidene-tetrahydroquinolines / U. Martínez-Estíbalez, O. García-Calvo, V. Ortiz-de-Elguea, N. Sotomayor, E. Lete // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – V.2013. – P. 3013-3022.
47. Firmansjah, L. Intramolecular Heck reactions of unactivated alkyl halides / L. Firmansjah, G. C. Fu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 11340-11341.
48. N. Arnau, Preparation of benzo[b]thiophenes by Pd(0)-catalyzed intramolecular cyclization of allyl (and propargyl) o-iodophenyl sulfides / N. Arnau, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats // *Tetrahedron.* – 1993. – V. 49. – P. 11019-11028.
49. Braese, S. Synthesis of Bis (enolnonaflates) and their 4-exo-trig-Cyclizations by Intramolecular Heck Reactions / S. Braese // *Synlett.* – 1999. – V. 1999. – P. 1654-1656.
50. Tietze, L. F., Stereoselective synthesis of exocyclic allylsilanes by intramolecular reductive Heck cyclisation of propargylsilanes / L. F. Tietze, R. Schimpf, // *Chem. Ber.* – 1994. – V. 127. – P. 2235-2240.
51. Siqueira, F. A. The first intramolecular Heck–Matsuda reaction and its application in the syntheses of benzofurans and indoles / F. A .Siqueira, J. G. Taylor, C. R. D. Correia // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 2102-2105.
52. Saro, Y. Catalytic asymmetric C-C bond formation: asymmetric synthesis of *cis*-decalin derivative by palladium-catalyzed cyclization of prochiral alkenyl iodides / Y. Saro, M. Sodeoka, M. Shibasaki // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – P. 4738-4739.
53. Carpenter, N. E. Palladium-catalyzed polyene cyclizations of trienyl triflates / N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – P. 5846-5848.
54. Kojima, A. Synthesis and evaluation of a new chiral arsine ligand; 2, 2'-bis (diphenylarsino)-1, 1'-binaphthyl (BINAs) / A. Kojima, , C. D. Boden, M. Shibasaki // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – P. 3459-3460.
55. Sato, Y. A catalytic asymmetric synthesis of hydrindans / Y. Sato, T. Honda, M. Shibasaki // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – V. 33. – P. 2593-2596.
56. Ashimori, A. Catalytic asymmetric synthesis of quarternary carbon centers. Palladium-catalyzed formation of either enantiomer of spirooxindoles and related spirocyclics using a

- single enantiomer of a chiral diphosphine ligand / A. Ashimori, L. E. Overman // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 4571-4572.
57. Dounay, A. B. Catalytic asymmetric synthesis of quaternary carbons bearing two aryl substituents. Enantioselective synthesis of 3-alkyl-3-aryl oxindoles by catalytic asymmetric intramolecular Heck reactions / A. B. Dounay, K. Hatanaka, J. J. Kodanko, M. Oestreich, L. E. Overman, L. A. Pfeifer, M. M. Weiss // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – P. 6261-6271.
58. Busacca, C. A. Probing electronic effects in the asymmetric Heck reaction with the BIPI ligands / C. A. Busacca, D. Grossbach, R. C. So, E. M. O'Brien, E. M. Spinelli // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – P. 595-598.
59. Imbos, R. Monodentate phosphoramidites; versatile ligands in catalytic asymmetric intramolecular Heck reactions / R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa // *Dalton Trans.* – 2003. – V. 10. – P. 2017-2023.
60. Krasley, A. T. Catalytic enantioselective Birch–Heck sequence for the synthesis of tricyclic structures with all-carbon quaternary stereocenters / A. T. Krasley, W. P. Malachowski, H. M. Terz, S. Tran Tien // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 1740-1743.
61. Azcargorta, A. R. Generation of tertiary and quaternary stereocentres through palladium-catalysed intramolecular Heck-type reactions for the stereocontrolled synthesis of pyrrolo [1, 2-b] isoquinolines / A. R. Azcargorta, E. Coia, I. Barbolla, E. Lete, N. Sotomayor // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 11. – P. 2954-2063.
62. Del Bel, M. Enantioselective chemical syntheses of the furanosteroids (–)-viridin and (–)-viridiol / M. Del Bel, A. R. Abela, J. D. Ng, C. A. Guerrero, *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – P. 6819-6822.
63. Zhao, L. Efficient construction of fused indolines with a 2-quaternary center via an intramolecular Heck reaction with a low catalyst loading / L. Zhao, Z. Li, L. Chang, J. Xu, H. Yao, X. Wu // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 2066-2069.
64. Li, X. Palladium-catalyzed enantioselective intramolecular dearomative Heck reaction / X. Li, B. Zhou, R. Z. Yang, F. M. Yang, R. X. Liang, R. R. Liu, Y. X. Jia // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – V. 140. – P. 13945-13951.
65. Han, X. Q. Enantioselective Dearomative Mizoroki–Heck Reaction of Naphthalenes / X. Q. Han, L. Wang, P. Yang, J. Y. Liu, W. Y. Xu, C. Zheng, R. X. Liang, S. L. You, J. Zhang, Y. X. Jia // *ACS Catal.* – 2022. – V. 12. – P. 655-661.

66. Yang, P. Palladium-catalyzed asymmetric intramolecular dearomative Heck reaction of pyrrole derivatives / P. Yang, S. L. You // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 7684-7688.
67. Matsude, A. Palladium-catalyzed intramolecular Mizoroki-Heck-type reaction of diarylmethyl carbonates / A. Matsude, K. Hirano, M. Miura // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – V. 362. – P. 518-522.
68. Desrosiers, J. N. Enantioselective nickel-catalyzed Mizoroki–Heck cyclizations to generate quaternary stereocenters / J. N. Desrosiers, J. Wen, S. Tcyrulnikov, S. Biswas, B. Qu, L. Hie, D. Korouski, L. Wu, N. Grinberg, N. Haddad, C. A. Busacca, N. K. Yee, Jinhua J. Song, N. K. Garg, X. Zhang, M. C. Kozlowski, C. H. Senanayake // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – P. 3338-3341.
69. Rachii, D. Ni-Catalyzed enantioselective intramolecular Mizoroki–Heck reaction for the Synthesis of Phenanthridinone Derivatives / D. Rachii, D. J. Caldwell, Y. Kosukegawa, M. Sexton, P. R. Rablen, W. P. Malachowski // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88. – P. 8203-8226.
70. Sexton, M. Catalytic enantioselective Birch–Heck sequence for the synthesis of phenanthridinone derivatives with an all-carbon quaternary stereocenter / M. Sexton, W. P. Malachowski, G. P. A. Yap, D. Rachii, G. Feldman, A. T. Krasley, Z. Chen, M. A. Tran, K. Wiley, A. Matei, S. Petersen, S. T. Tien // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – P. 1154-1172.
71. Bulger, A. S. Enantioselective nickel-catalyzed Mizoroki–Heck cyclizations of amide electrophiles / A. S. Bulger, D. J. Nasrallah, A. T. Meza, N. K. Garg // *Chem. Sci.* – 2024. – V. 15. – P. 2593-2600.
72. Larock, R. C. Synthesis of nitrogen heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization / R. C. Larock, S. Babu // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – P. 5291-5294.
73. Grigg, R. Palladium catalysed tandem cyclisation-anion capture processes initiated by alkyl- and π -allyl-palladium species / R. Grigg, S. Sukirthalingam, V. Sridharan // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – P. 2545-2548.
74. Diethelm, S. Total synthesis of (\pm)-gelsemoxonine / S. Diethelm, E. M. Carreira // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 8500-8503.
75. Donets, P. A. Efficient synthesis of the 3-benzazepine framework via intramolecular Heck reductive cyclization / P. A. Donets, E. V. Van der Eycken // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – P. 3017-3020.

76. Liu, P. Synthesis of heterocycles via ligand-free palladium catalyzed reductive Heck cyclization / P. Liu, L. Huang, Y. Lu, M. Dilmeghani, J. Baum, T. Xiang, J. AdaMacc-спектр, A. Tasker, R. Larsen, M. M. Faul // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 2307-2310.
77. Kim, H. S. Reductive Heck cyclization versus δ -carbon elimination/decarboxylation: synthesis of dihydroindole and indoles from Baylis–Hillman adducts / H. S. Kim, H. S. Lee, S. H. Kim, J. N. Kim // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 3154-3157.
78. Majumdar, K. C. Palladium-mediated reductive Mizoroki–Heck cyclization strategy for the regioselective formation of dibenzoazocinone framework / K. C. Majumdar, T. Ghosh, S. Chakravorty // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 3372-3375.
79. Parveen, N. Palladium Nanoparticles-Catalyzed Synthesis of Indanone Derivatives via Intramolecular Reductive Heck Reaction / N. Parveen, G. Sekar // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361. – P. 4581-4595.
80. Ghosh, T. Nickel-catalyzed regioselective access to dibenzo [c, f] oxocine framework via reductive Heck reaction / T. Ghosh // *Synth. Commun.* – 2018. – V. 48. – P. 1338-1345.
81. Diaz, P. New synthetic retinoids obtained by palladium-catalyzed tandem cyclisation-hydride capture process / P. Diaz, F. Gendre, L. Stella, B. Charpentier // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – P. 4579-4590.
82. Zhang, Z. M. Palladium-Catalyzed Enantioselective Reductive Heck Reactions: Convenient Access to 3, 3-Disubstituted 2, 3-Dihydrobenzofuran / Z. M. Zhang, B. Xu, Y. Qian, L. Wu, Y. Wu, L. Zhou, Y. Liu, J. Zhang // *Angew. Chem.* – 2018. – V. 130. – P. 10530-10534.
83. Kong, W. Water as a hydride source in palladium-catalyzed enantioselective reductive heck reactions / W. Kong, Q. Wang, J. Zhu // *Angew. Chem.* – 2017. – V. 129. – P. 10530-10534.
84. Yuan, Z. Palladium-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Reductive Heck Desymmetrization of Cyclopentenes: Access to Chiral Bicyclo [3.2. 1] octanes / Z. Yuan, Z. Feng, Y. Zeng, X. Zhao, A. Lin, H. Yao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – P. 2884-2888.
85. Hou, L. Pd (0)-Catalysed asymmetric reductive Heck-type cyclization of (Z)-1-iodo-1, 6-dienes and enantioselective synthesis of quaternary tetrahydropyridines / L. Hou, Y. Yuan, X. Tong // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 4803-4806.

86. Minatti, A. Synthesis of chiral 3-substituted indanones via an enantioselective reductive-Heck reaction // A. Minatti, X. Zheng, S. L. Buchwald. // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 9253-9258.
87. Yue, G. Palladium-catalyzed asymmetric reductive Heck reaction of aryl halides / G. Yue, K. Lei, H. Hirao, J. Zhou // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 127. – P. 1-6.
88. Shen, C. Enantioselective arylation dearomatization of indoles via Pd-catalyzed intramolecular reductive Heck reactions / C. Shen, R. R. Liu, R. J. Fan, Y. L. Li, T. F. Xu, J. R. Gao, Y. X. Jia // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – P. 2457-2461.
89. Liang, R. X. Palladium-catalyzed asymmetric dearomative alkenylation of indoles through a reductive-Heck reaction / R. X. Liang, R. Z. Yang, R. R. Liu, Y. X. Jia // *Org. Chem. Front.* – 2018. – V. 5. – P. 1840-1843.
90. Liu, R. R. Spirooxindole synthesis via palladium-catalyzed dearomative reductive-Heck reaction / R. R. Liu, Y. Xu, R. X. Liang, B. Xiang, H. J. Xie, J. R. Gao, Y. X. Jia // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 2711-2715.
91. Han, M. L. Pd-catalyzed asymmetric dearomatization of indoles via decarbonylative Heck-type reaction of thioesters / M. L. Han, W. Huang, Y. W. Liu, M. Liu, H. Xu, H. Xiong, H. X. Dai // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – P. 172-177.
92. Qin, X. Nickel-Catalyzed Asymmetric Reductive Heck Cyclization of Aryl Halides to Afford Indolines. / X. Qin, M. W. Y. Lee, J. S. Zhou // *Angew. Chem.* – 2017. – V. 129. – P. 12897–12900.
93. Yang, F. Nickel-catalyzed asymmetric intramolecular reductive Heck reaction of unactivated alkenes / F. Yang, Y. Jin, C. Wang // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – P. 6989-6994.
94. Yang, N. Pd (0)-catalyzed intramolecular reductive Heck reaction of vinyl Iodide and oxime ether: enantioselective synthesis of cyclic allylic N-alkoxy amine / N. Yang, M. Dong, X. Tong // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – P. 2457-2461.
95. Newman, S. G. Palladium-catalyzed carbohalogenation: bromide to iodide exchange and domino processes / S. G. Newman, J. K. Howell, N. Nicolaus, M. Lautens // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 14916–14919.
96. Zhang, Z. M. Palladium/XuPhos-catalyzed enantioselective carboiodination of olefin-tethered aryl iodides / Z. M. Zhang, B. Xu, L. Wu, L. Zhou, D. Ji, Y. Liu, Z. Li, J. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – P. 8110-8115.

97. Qi, L. Pd⁰-Catalyzed asymmetric carbonitration reaction featuring an H-bonding-driven alkyl– Pd^{II}– ONO₂ reductive elimination / L. Qi, M. Dong, J. Qian, S. Yu, X. Tong // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2023. – V. 62. – e02215397.
98. Ni, S. Ni-catalyzed oxygen transfer from N₂O onto sp³-hybridized carbons / S. Ni, F. L. Vaillant, A. Mateos-Calbet, R. Martin, J. Cornella // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – P. 18223-18228.
99. Zhang, Y. Access to chiral tetrahydrofluorenes through a palladium-catalyzed enantioselective tandem intramolecular Heck/Tsuji–Trost reaction / Y. Zhang, H. C. Shen, Y. Y. Li, Y. S. Huang, Z. Y. Han, X. Wu // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – P. 3769-3772.
100. Ramesh, K. Microwave-Assisted Domino Heck Cyclization and Phosphorylation: Synthesis of Phosphorus Containing Heterocycles / K. Ramesh, G. Satyanarayana // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – P. 3856-3866.
101. Bai, X. Pd/Cu-Catalyzed enantioselective sequential heck/sonogashira coupling: Asymmetric synthesis of oxindoles containing trifluoromethylated quaternary stereogenic centers / X. Bai, C. Wu, S. Ge, Y. Lu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – P. 2764-2768.
102. Jiao, Z. Asymmetric Intermolecular Heck Reaction of Propargylic Acetates and Cycloalkenes to Access Fused Cyclobutenes / Z. Jiao, Q. Shi, J. S. Zhou // *Angew. Chem.* – 2017. – V. 129. – P. 14759-14763.
103. Liu, R. R. Enantioselective Dearomative Difunctionalization of Indoles by Palladium-Catalyzed Heck/Sonogashira Sequence / R. R. Liu, Y. G. Wang, Y. L. Li, B. B. Huang, R. X. Liang, Y. X. Jia // *Angew. Chem.* – 2017. – V. 129. – P. 7583-7586.
104. Zhou, L. Enantioselective difunctionalization of alkenes by a palladium-catalyzed heck/sonogashira sequence / L. Zhou, S. Li, B. Xu, D. Ji, L. Wu, Y. Liu, Z.-M. Zhang, J. Zhang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – P. 2769-2775.
105. Jiang, Z. Enantioselective construction of quaternary tetrahydropyridines by palladium-catalyzed vinylborylation of alkenes / Z. Jiang, L. Hou, C. Ni, J. Chen, D. Wang, X. Tong // *Chem. Commun* – 2017. – V. 53. – P. 4270-4273.
106. Matsude, A. Highly stereoselective synthesis of 1, 2-disubstituted indanes by Pd-catalyzed Heck/Suzuki sequence of diarylmethyl carbonates / A. Matsude, K. Hirano, M. Miura // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – P. 3190-3194.

107. Chen, M. Palladium-catalyzed asymmetric domino Heck/carbocyclization/Suzuki reaction: A dearomatization of nonactivated naphthalenes / M. Chen, X. Wang, Z. H. Ren, Z. H. Guan // *CCS Chem.* – 2021. – V. 3. – P. 69-77.
108. Yu, S. Palladium-catalyzed Heck/Suzuki tandem reaction of (Z)-1-iodo-1,6-dienes and organoboronic acids / S. Yu, Z. Jin, X. Tong, L. Qi // *Org. Lett.* – 2024. – V. 26. – P. 2175-2179.
109. Wu, Y. Enantioselective difunctionalization of alkenes by a palladium-catalyzed Heck/borylation sequence / Y. Wu, L. Wu, Z. M. Zhang, B. Xu, Y. Liu, J. Zhang // *Chem. Sci.* – 2022. – V. 13. – P. 2021-2025.
110. Kang, Y. Palladium-Catalyzed intramolecular Heck/aminocarbonylation of alkene-tethered iodobenzenes with nitro compounds: synthesis of carbamoyl-substituted benzoheterocycles / Y. Kang, J. L. Lu, Z. Zhang, Y. K. Liang, A. J. Ma, J. B. Peng // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88. – P. 5097-5107.
111. Xu, R. R. Convenient synthesis of thioester-substituted oxindoles by palladium-catalyzed thiocarbonylative cyclization with sulfonyl chlorides as the sulfur source / R. R. Xu, X. Fang, X. Qi, X. F. Wu // *Chin. J. Chem.* – 2023. – V. 41. – P. 188-192.
112. Carmona, R. C. Chiral N,N ligands enabling palladium-catalyzed enantioselective intramolecular Heck–Matsuda carbonylation reactions by sequential migratory and CO insertions / R. C. Carmona, O. D. Köster, C. R. D. Correia // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57. – P. 12067-12070.
113. Geng, H. Q. Nickel-catalyzed carbonylative synthesis of dihydrobenzofurans / H. Q. Geng, W. Wang, X. F. Wu // *Catalysis Comm.* – 2021. – V. 148. – P. 106170.
114. Rene, O. Domino palladium-catalyzed Heck-intermolecular direct arylation reactions / O. Rene, D. Lapointe, K. Fagnou // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 4560-4563.
115. Tong, S. Catalytic enantioselective double carbopalladation/C–H functionalization with statistical amplification of product enantiopurity: a convertible linker approach / S. Tong, A. Limouni, Q. Wang, M. X. Wang, J. Zhu // *Angew. Chem.* – 2017. – V. 129. – P. 14380-14384.
116. Shiryayev, V. A. Molecular design, synthesis and biological evaluation of cage compound-based inhibitors of hepatitis C virus p7 ion channels / V. A. Shiryayev, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, N. I. Bormotov, O. A. Serova, L. N. Shishkina, M. R. Baimuratov, K. M. Bormasheva, Y. A. Gruzd, E. A. Ivleva, M. V. Leonova, A. V. Lukashenko, D. V. Osipov,

- V. A. Osyanin, A. N. Reznikov, V. A. Shadrikova, A. E. Sibiryakova, I. M. Tkachenko, Yu .N. Klimochkin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 158. – P. 214-235.
117. Kuznetsov, N. Y. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains / N. Yu Kuznetsov, R.M. Tikhov, I.A. Godovikov, M.G. Medvedev, K.A. Lyssenko, E.I. Burtseva, E.S. Kirillova, Yu.N. Bubnov // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V.15. – P. 3152-3157.
118. Zoidis, G. Design and synthesis of 1, 2-annulated adamantane piperidines with anti-influenza virus activity / G. Zoidis, N. Kolocouris, L. Naesens, E. De Clercq // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. V. 17. – P. 1534-1541.
119. Anikina, L. V. Synthesis and biological activity of 3-spiro [adamantane-2, 3'-isoquinolines / L.V. Anikina, Y.B. Vikharev, Y.S. Rozhkova, Yu.V. Shklyayev // *Pharm. Chem. J.* – 2013. – V.46. – P. 707-710.
120. Zoidis, G. Synthesis of 1, 2-annulated adamantane heterocycles: structural determination studies of a bioactive cyclic sulfite / G. Zoidis, D. Benaki, V. Myriantopoulos, L. Naesens, E. De Clercq, E. Mikros, N. Kolocouris // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V.50. – P. 2671-2675.
121. Kolocouris, N. Design and synthesis of bioactive adamantane spiro heterocycles / N. Kolocouris, G. Zoidis, G.B. Foscolos, G. Fytas, S. R. Prathalingham, J. M. Kelly, L. Naesens, E. De Clercq // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V.17. – P. 4358–4362.
122. Mandić, L. Substituted adamantylphthalimides: Synthesis, antiviral and antiproliferative activity / L. Mandić, P. Bencić, K. Mlinarić-Majerski, S. Liekens, R. Snoeck, G. Andrei, M. Kralj, N. Basarić // *Arch. Pharm.* – 2020. – V.353. – e2000024.
123. Al-Omar, M. A. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-4-arylideneamino-3-mercapto-1, 2, 4-triazoles and related derivatives / M. A. Al-Omar, E. S. Al-Abdullah, I. A. Shehata, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam // *Molecules* – 2010. – V.15. – P. 2526-2550.
124. Tkachenko, I. M. Convenient Synthesis of Ethyl 5-Oxohomoadamantane-4-carboxylate: A Useful Precursor of Polyfunctional Homoadamantanes / I. M.Tkachenko, V. B. Rybakov, Y. N. Klimochkin // *Synthesis* – 2019. V. 51. – P. 1482-1490.
125. Kaur Bhatia, R. Isoindole derivatives: Propitious anticancer structural motifs / R. Kaur Bhatia // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2017. – V. 17. – P. 189-207.
126. Peach, M. L. Antiangiogenic activity and in silico cereblon binding analysis of novel thalidomide analogs / M. L. Peach, S. L. Beedie, C. H. Chau, M. K. Collins, S. Markolovic, W.

- Luo, D. Tweedie, C. Steinebach, N. H. Greig, M. Gütschow, N. Vargesson, M. C. Nicklaus, W.D. Figg // *Molecules* – 2020. – V. 25. – P. 5683.
127. Chiba, S. The antinociceptive effects and pharmacological properties of JM-1232 (-): A novel isoindoline derivative // S. Chiba, T. Nishiyama, Y. Yamada // *Anesth. Analg.* – 2009. – V. 108. – P. 1008-1014.
128. Arefalk, A. Stereoselective synthesis of 3-aminoindan-1-ones and subsequent incorporation into HIV-1 protease inhibitors / A. Arefalk, J. Wannberg, M. Larhed, A. Hallberg // *J. Org. Chem.* – 2006. V. 71. – P. 1265-1268.
129. Lum, R. T. Selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the 20S proteasome by 5-methoxy-1-indanone dipeptide benzamides / R. T. Lum, M. G. Nelson, A. Joly, A. G. Horsma, G. Lee, S. M. Meyer, M. M. Wick, S. R. Schow // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. V. 8. – P. 209-214.
130. Patil, S. A. Recent developments in biological activities of indanones / S. A. Patil, R. Patil, S. A. Patil // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. V. 138. – P. 182-198.
131. Panara, M. R., Effects of the novel anti-inflammatory compounds, N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl] methanesulphonamide (NS-398) and 5-methanesulphonamido-6-(2, 4-difluorothiophenyl)-1-indanone (L-745, 337), on the cyclo-oxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases / M. R. Panara, A. Greco, G. Santini, M. G. Sciulli, M. T. Rotondo, R. Padovano, M. di Giamberardino, F. Cipollone, F. Cuccurullo, C. Patrono P. Patrignani // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. V. 116. – P. 2429-2434.
132. Babu, M. An Expeditious Synthesis of Flavonols Promoted by Montmorillonite KSF Clay and Assisted by Microwave Irradiation under Solvent-Free Conditions / M. Babu, K. Pitchumani, P. Ramesh // *Helv. Chim. Acta.* – 2013. – V. 96. – P. 1269-1272.
133. Kluwer, A. M. Zero-Valent Palladium Complexes with Monodentate Nitrogen σ -Donor Ligands / A. M. Kluwer, C. J. Elsevier, M. Bühl, M. Lutz, A. L. Spek // *Angew. Chem.* – 2003. V. 42. – P. 3501-3504.
134. Sato, R. Air-stable Pd (0) catalyst bearing dual phosphine ligands: a detailed evaluation of air stability and catalytic property in cross-coupling reactions / R. Sato, T. Kanbara, J. Kuwabara // *Dalton Trans.* – 2020. V. 49. – P. 12814-12819.
135. Markies, B. A. Synthesis and structural studies of phenyl (iodo)-and methyl (phenyl) palladium (II) complexes of bidentate nitrogen donor ligands / B. A. Markies, A. J. Canty, W.

- de Graaf, J. Boersma, M. D. Janssen, M. P. Hogerheide, W.J.J. Smeets, A.L. Spek, G. van Koten // *Organomet. Chem.* – 1994. V. 482. – P. 191-199.
136. Yagyu, T. Cationic Arylpalladium Complexes with Chelating Diamine Ligands, [PdAr(N–N)(solv)]BF₄(N–N=N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine,2,2'-bipyridine,4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine). Preparation, Intermolecular Coupling of the Aryl Ligands, and Insertion of Alkyne and Allene into the Pd–C Bond / T. Yagyu, M. Hamada, K. Osakada, T. Yamamoto // *Organometallics.* – 2001. V. 20. – P. 1087-1101.
137. Сибирякова, А. Э. Синтез комплексов Ni(II) с хиральными производными циклогексан-1,2-диамина, бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина и 1,2-дифенилэтан-1,2-диамина / А. Э. Сибирякова, А. Н. Резников, В. Б. Рыбаков, Ю. Н. Климович // *Ж. общ. химии.* – 2016. V. 86. – P. 1834-1840.
138. Nguyen, Q. T. Syntheses and X-ray structures of Cu(II) and Zn(II) complexes of N,N-dibenzyl-(R,R)-1,2-diaminocyclohexane and application to nitroaldol reaction / Q. T. Nguyen, J. H. Jeong // *Polyhedron.* – 2008. V. 27. – P. 3227–3230.
139. Bandini, M. Highly enantioselective nitroaldol reaction catalyzed by new chiral copper complexes / M. Bandini, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, C. Ventrici // *Chem. Commun.* – 2007. – P. 616–618.
140. Fossey, J. S. A C₂-symmetric nickel diamine complex as an asymmetric catalyst for enecarbamate additions to butane-2,3-dione / J.S. Fossey, R. Matsubara, P. Vital, S. Kobayashi // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. –V. 3. – P.2910–2913.
141. Wei, H. Development and application of indolines in pharmaceuticals / H. Wei, B. Li, N. Wang, Y. Ma, J. Yu, X. Wang, J. Su, D. Liu // *ChemistryOpen.*– 2023. – V. 12. – P. e202200235.
142. Fu, D. J. Discovery of indoline derivatives that inhibit esophageal squamous cell carcinoma growth by Noxa mediated apoptosis / D.H. Fu, M. Li, S.Y. Zhang, J.F. Li, B. Sha, L. Wang, Y.B. Zhang, P. Chen and T. Hu // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 92. – 103190.
143. Wilson, J. E. Discovery of novel indoline cholesterol ester transfer protein inhibitors (CETP) through a structure-guided approach / J. E. Wilson, R. Kurukulasuriya, M. Reibarkh, M. Reiter, A. Zwicker, K. Zhao, F. Zhang, R. Anand, V. J. Colandrea, A.-M. Cumiskey, A. Crespo, R. A. Duffy, B. A. Murphy, K. Mitra, D. G. Johns, J. L. Duffy, P. Vachal // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 7. – P. 261-265.

144. Zeeli, S. Synthesis and biological evaluation of derivatives of indoline as highly potent antioxidant and anti-inflammatory agents / S. Zeeli, T. Weill, E. Finkin-Groner, C. Bejar, M. Melamed, S. Furman, M. Zhenin, A. Nudelman and M. Weinstock // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61. – P. 4004-4019.
145. Rakhit, A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentopril, a new angiotensin-converting-enzyme inhibitor in humans / A. Rakhit, M. E. Hurley, V. Tipnis, J. Coleman, A. Rommel, H. R. Brunner // *J. Clin. Pharmacol.* – 1986. – V. 26. – P. 156-164.
146. Diaz, P. 2, 3-Dihydro-1-Benzofuran Derivatives as a Series of Potent Selective Cannabinoid Receptor 2 Agonists: Design, Synthesis, and Binding Mode Prediction through Ligand-Steered Modeling / P. Diaz, S. S. Phatak, J. Xu, F. R. Fronczek, F. Astruc-Diaz, C. M. Thompson, C. N. Cavasotto, M. Naguib // *ChemMedChem.* – 2009. – V. 4. – P. 1615-1629.
147. Ma, L. Salvianolic acids: potential source of natural drugs for the treatment of fibrosis disease and cancer / L. Ma, L. Tang, Q. Yi // *Front. Pharmacol.* – 2019. – V. 10. – P. 97.
148. Abbas, A. A. Anticancer therapeutic potential of benzofuran scaffolds / A. A. Abbas, K. M. Dawood // *RSC Adv.* – 2023. – V. 13. – P. 11096-11120.
149. Burns, B. Palladium catalysed tandem cyclisation-anion capture processes. Hydride ion capture by vinylpalladium species / B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, T. Worakun // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – P. 4325-4328.
150. Diaz, P. New synthetic retinoids obtained by palladium-catalyzed tandem cyclisation-hydride capture process / P. Diaz, F. Gendre, L. Stella, B. Charpentier // *Tetrahedron* – 1998. – V. 54. – P. 4579-4590.
151. Reznikov, A. N. Recent developments in asymmetric Heck type cyclization reactions for constructions of complex molecules / A. N. Reznikov, M. A. Ashatkina, Y. N. Klimochkin // *Org. Biomol.Chem.* – 2021. – V. 19. – P. 5673-5701.
152. Ghosh, T. Reductive Heck reaction: an emerging alternative in natural product synthesis / T. Ghosh // *ChemistrySelect.* – 2019. – V. 4. – P. 4747-4755.
153. Xie, J. Q. Recent Advances of Catalytic Enantioselective Heck Reactions and Reductive-Heck Reactions / J.Q. Xie, R.X. Liang, Y.X. Jia // *Chin. J. Chem.* – 2021. – V. 39. – P. 710-728.
154. Oxtoby, L. J. Palladium-catalyzed reductive heck coupling of alkenes / L. J. Oxtoby, J. A. Gurak, Jr., S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, K. M. Engle // *Trends Chem.* – 2019. – V. 1. – P. 572-587.

155. Yang, X. Progress in reductive Heck reaction / X. Yang, S. Ma, Y. Du and Y. Tao // *Chin. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 33. – P. 2325.
156. Wanka, L. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives / L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – P. 3516-3604.
157. Joubert, J. Polycyclic cage structures as lipophilic scaffolds for neuroactive drugs / J. Joubert, W.J. Geldenhuys, C.J. Van der Schyf, D.W. Oliver, H.G. Kruger, T. Govender, S.F. Malan // *ChemMedChem.* – 2012. – V.7. – P. 375-384.
158. Liu, J. The many faces of the adamantyl group in drug design / J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V.46. – P. 1949-1963.
159. Lamoureux, G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry / G. Lamoureux, G. Artavia // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – V.17. – P. 2967-2978.
160. Stockdale, T. P. Pharmaceuticals that contain polycyclic hydrocarbon scaffolds / T.P. Stockdale, C.M. WilliaMacc-спектр // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V.44. – P. 7737-7763.
161. Zoidis, G. Anti-allodynic effect of 2-(aminomethyl) adamantane-1-carboxylic acid in a rat model of neuropathic pain: a mechanism dependent on CaV2. 2 channel inhibition / G. Zoidis, A. Sandoval, J.B. Pineda-Farias, V. Granados-Soto, R. Felix // *Bioorg.Med. Chem.* – 2014. – V.22. – P. 1797-1803.
162. Hrdina, R. Triflic Acid Promoted Decarboxylation of Adamantane-Oxazolidine-2-One: Access to Chiral Amines and Heterocycles / R. Hrdina, M. Larrosa, C. Logemann // *J. Org. Chem.* – 2001. V. 82. – P. 4891-4899.
163. Tkachenko, I. M. Wagner–Meerwein type rearrangement in 5-oxohomoadamantane series / I.M. Tkachenko, P.A. Mankova, V.B. Rybakov, E.V. Golovin, Y.N. Klimochkin // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. V. 18. – P. 465–478.
164. Mc Cartney, D. The asymmetric Heck and related reactions / D. Mc Cartney, P. J. Guiry // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – P. 5122–5150.
165. Stephens, P. J. Calculation of optical rotation using density functional theory / P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch // *J. Phys. Chem. A.* – 2021. – V. 105. – P. 5356-5371.
166. Galeano Carrano, R. S. A density functional theory study of optical rotation in some aziridine and oxirane derivatives / R. S. Galeano Carrano, P. F. Provasi, M. B. Ferraro, I. Alkorta, J. Elguero, S. P. Sauer // *ChemPhysChem* – 2021. – V. 22. – P. 764-774.

167. Stephens, P. J. Determination of absolute configuration using optical rotation calculated using density functional theory / P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, C. Rosini // *Org. Lett.* – 2022. – V. 4. – P. 4595-4598.
168. McCann, D. M. Determination of absolute configuration using density functional theory calculation of optical rotation: chiral alkanes / D. M. McCann, P. J. Stephens, J. R. Cheeseman // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – P. 8709-8717.
169. Giorgio, E. Ab initio calculation of optical rotatory dispersion (ORD) curves: a simple and reliable approach to the assignment of the molecular absolute configuration / E. Giorgio, R. G. Viglione, R. Zanasi, C. Rosini // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – P. 12968-12976.
170. McCann, D. M. Determination of absolute configuration using density functional theory calculations of optical rotation and electronic circular dichroism: chiral alkenes / D. M. McCann, P. J. Stephens // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – P. 6074-6098.
171. Stephens, P. J. Determination of absolute configurations of chiral molecules using ab initio time-dependent density functional theory calculations of optical rotation: how reliable are absolute configurations obtained for molecules with small rotations / P. J. Stephens, D. M. McCann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch // *Chirality* – 2005. – V. 17. – P. S52-S64.
172. Stephens, P. J. Determination of the absolute configurations of natural products using TDDFT optical rotation calculations: the iridoid oruwacin / P. J. Stephens, J. J. Pan, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman // *J. Nat. Prod.* – 2008. – V. 71. – P. 285-288.
173. Stephens, P. J. Determination of the absolute configurations of pharmacological natural products via density functional theory calculations of vibrational circular dichroism: the new cytotoxic iridoid prismatomerin / P. J. Stephens, J. J. Pan, K. Krohn // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 7641-7649.
174. Beugelmans, R. Reductive deprotection of aryl allyl ethers with Pd(Ph₃)₄/NaBH₄ / R. Beugelmang, S. Bourdet, A. Bigot, J. Zhu // *Tetrahedron Lett.* – 1994. V. 35. – P. 4349-4350.
175. Fiser, B. Baldwin-type rules for metal-controlled intramolecular migratory insertions / B. Fiser, J.M. Cuerva, E. Gómez-Bengoa // *Organometallics* – 2018. V. 37. – P. 390-395.
176. Ashatkina, M. A. Chiral vicinal diamines as promising ligands in Pd-catalyzed reductive Heck type cyclizations / M. A. Ashatkina, A. N. Reznikov, D. S. Nikerov, D. I. Shamshina, M. V. Sizova, V. A. Shiryaev, Y. N. Klimochkin // *Mendeleev Commun.* – 2024. – V. 34. – P. 389–391.

177. Reznikov, A. N. Reductive Heck cyclization of cage containing compounds: Convenient access to adamantyl-substituted indolines and spiro-homoadamantane-oxindole / A. N. Reznikov, M. A. Ashatkina, S. Y. Vostruhina, Y. N. Klimochkin // *Tetrahedron Lett*– 2023. V. 116. – P. 154322.
178. Ashatkina, M. A. The First Example of Intramolecular Reductive Heck–Matsuda Reaction: Synthesis of 3-(Adamantan-1-yl)-3-methyl-2, 3-dihydrobenzofuran / M. A. Ashatkina, A. N. Reznikov, Y. N. Klimochkin // *Russian Journal of General Chemistry*– 2023. – V. 93 (Suppl 2). – P. S478 – S481.
179. Speck, K. The chemistry of isoindole natural products / K. Speck, T. Magauer // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – V. 9. – P. 2048-2078.
180. Upadhyay, S. P. Isoindolinone scaffold-based natural products with a promising diverse bioactivity / S. P. Upadhyay, P. Thapa, R. Sharma, M. Sharma // *Fitoterapia*– 2020. – V. 146. – P. 104722.
181. Kamauchi, H. Isoindolinones, phthalides, and a naphthoquinone from the fruiting body of *Daldinia concentrica* / H. Kamauchi, Y. Shiraishi, A. Kojima, N. Kawazoe, K. Kinoshita, K. Koyama // *J. Nat. Prod.* – 2018. – V. 81. – P. 1290-1294.
182. Scherlach, K. Aspernidine A and B, prenylated isoindolinone alkaloids from the model fungus *Aspergillus nidulans* / K. Scherlach, J. Schuemann, H. M. Dahse, C. Hertweck // *J. Antibiot.* – 2010. – V. 63. – P. 375-377.
183. Thakur, K. A comprehensive review on SAR and activities of Isoindolinone / K. Thakur, G. Singh // *Eur. J. Mol. Clin. Med.* – 2020. – V. 7. – P. 3658-3668.
184. Hamprecht, D. Isoindolone derivatives, a new class of 5-HT_{2C} antagonists: Synthesis and biological evaluation / D. Hamprecht, F. Micheli, G. Tedesco, A. Checchia, D. Donati, M. Petrone, S. Terrenia, M. Wood // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 428-433.
185. Chen, X. Design, synthesis and biological evaluation of novel isoindolinone derivatives as potent histone deacetylase inhibitors / X. Chen, S. Zhao, H. Li, X. Wang, A. Geng, H. Cui, T. Lu, Y. Chen, Y. Zhu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 168. – P. 110-122.
186. Zhao, X. Z. Diketoacid-gene HIV-1 integrase inhibitors containing enantiomeric arylamide functionality / X. Z. Zhao, K. Maddali, C. Marchand, Y. Pommier, T. R. Burke Jr // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 5318-5324.
187. Belliotti, T. R. Isoindolinone enantiomers having affinity for the dopamine D₄ receptor / T. R. Belliotti, W. A. Brink, S. R. Kesten, J. R. Rubin, D. J. Wustrow, K. T. Zoski, S. Z.

- Whetzel, A. E. Corbin, T. A. Pugsley, T. G. Heffner, L. D. Wise // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – V. 8. – P. 1499-1502.
188. Zhang, S. H. Synthesis and blocking activities of Isoindolinone-and Isobenzofuranone-containing phenoxyalkylamines as potent α 1-adrenoceptor antagonists / S. H. Zhang, C. Y. Wang, Z. Z. Jiang, P. Z. Ni, J. P. Zhou, B. M. Xi, W. H. Chen // *Chem. Pharm. Bull.* – 2011. – V. 59. – P. 96-99.
188. Xu, W. K. Titanium Tetrachloride-Mediated Approach to Access 2-Chloro-2-Substituted Isoindolin-1-ones through the Addition of Alkynes to Acyliminium ions / W.K. Xu, J.M. Guo, Z.D. Chen, C.M. Si, B.G. Wei // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V.18. – P. 2625-2633.
190. Asraf, A. S. Amidation and Intramolecular Aza-Michael Reaction: One-Pot Synthetic Strategy of Isoindolinones / A. Bera, M.R. Molla, S. Samanta // *ChemistrySelect* – 2021. – V.6. – P. 5603-5609.
191. Di Mola, A. Scalable (Enantioselective) Syntheses of Novel 3-Methylated Analogs of Pazinaclone,(S)-PD172938 and Related Biologically Relevant Isoindolinones / A. Di Mola, G. Nicastro, L. Serusi, R. Filosa, M. Waser, A. Massa // *Molecules* – 2022. – V.27. – P. 5647.
192. Guo, W. Environmentally benign access to isoindolinones: synthesis, separation and resource recycling / W. Guo, Q. Zhang, Y. Cao, K. Cai, S. Zhang, Y. Chai // *Green Chemistry* – 2020. – V.22. – P. 2873-2878.
193. Li, J. Lewis acid-mediated room-temperature cascade reaction of 3-hydroxyisoindolin-1-one with alkynes / J. Li, Y. Li, Z. Wang, Y. Bian, S. Bai, L. Liu, J. Sun // *J. Org. Chem.* – 2018. – V.83. – P. 4257-4263.
194. Xu, Y. Synthesis of 3-acyl, methylene and epoxy substituted isoindolinone derivatives via the ortho-lithiation/cyclization procedures of aromatic imines with carbon monoxide / Y. Xu, X. Y. Liu, Z.H. Wang, L.F. Tang // *Tetrahedron*– 2017. – V.73. – P. 7245-7253.
195. Gao, W. Catalytic asymmetric synthesis of isoindolinones / W. Gao, M. Chen, Q. Ding, Y. Peng // *Chem. Asian J.* – 2019. – V.14. – P. 1306-1322.
196. Li, X. H. Diastereoselective synthesis of chiral 3-substituted isoindolinones via rhodium (III)-catalyzed oxidative C–H olefination/annulation / X.H. Li, J.F. Gong, M.P. Song // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V.19. – P. 5876-5887.
197. Liu, L. A Three-component Cascade Cyclization to Construct 3-(2-Oxopropyl)-2-arylisoindolinone Derivatives via Copper-catalyzed Annulation / L. Liu, S.H. Bai, Y. Li, X.D. Ding, Q. Liu, J. Li // *Adv.Synth. Catal.* – 2018. – V.360. – P. 1617-1621.

198. Reddy, C. The Barbier-Type Allylation/Lactamization Cascade Route to Isoindolinones and the Heck-Type Annulation Route to Isoindolo [2, 1-a] quinolones / C. Reddy, S.A. Babu, R. Padmavathi // *ChemistrySelect*– 2016. – V.1. – P. 2952-2959.
199. Barrio, P. Asymmetric Synthesis of Fluorinated Isoindolinones through Palladium-Catalyzed Carbonylative Amination of Enantioenriched Benzylic Carbamates / P. Barrio, I. Ibáñez, L. Herrera, R. Román, S. Catalán, S. Fustero // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V.21. – P. 11579-11584.
200. Suzuki, Y. Mg-catalyzed enantioselective benzylic CH bond functionalization of isoindolinones: addition to imines / Y. Suzuki, M. Kanai, S. Matsunaga // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V.18. – P. 7654-7657.
201. Burns, B. Regiospecific palladium catalysed tandem cyclisation-anion capture processes. Stereospecific group transfer from organotin reagents / B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – P. 5565-5568.
202. Jeffery, T. Palladium-catalysed vinylation of organic halides under solid–liquid phase transfer conditions / T. Jeffery // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1984. – V.19. – P. 1287-1289.
203. Jeffery, T. On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reactions / T. Jeffery // *Tetrahedron* – 1996. – V.52. – P. 10113-10130.
204. Liu, P. Synthesis of heterocycles via ligand-free palladium catalyzed reductive Heck cyclization / P. Liu, L. Huang, Y. Lu, M. Dilmeghani, J. Baum, T. Xiang, J. Adams, A. Tasker, R. Larsen, M. M. Faul // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V.48. – P. 2307-2310.
205. Vargas, D. R. Palladium nanoparticles: Chemoselective control for reductive Heck with aryl triflates and 2, 3-dihydrofuran / D. R. Vargas, S. P. Cook // *Tetrahedron*– 2018. – V.74. – P. 3314-3317.
206. Dilauro, G. Ligand-Free Pd-Catalyzed Reductive Mizoroki-Heck Reaction Strategy for the One-Pot Synthesis of Functionalized Oxygen Heterocycles in Deep Eutectic Solvents / G. Dilauro, L. Cicco, P. Vitale, F. M. Perna, V. Capriati // *Eur. J. Org. Chem.* – 2023. – V.26. – P. e202200814.
207. Walsh P.J. *Fundamentals of Asymmetric Catalysis* / P.J. Walsh, M.C. Kozlowski - Sausalito, California: University Science Books, 2009. – 688 p.

208. Phillips J.M. Axially Chiral Enamides: Rotation Barriers, Substituent Effects, and Cyclisation Reactions. Doctoral dissertation. 2017. University of Warwick. <https://wrap.warwick.ac.uk/101538/>
209. Clark, A. J. Axially chiral enamides: Substituent effects, rotation barriers, and implications for their cyclization reactions / A.J. Clark, D.P. Curran, D.J. Fox, F.Ghelfi, C.S. Guy, B. Hay, N. James, J.M. Phillips, F. Roncaglia, P.B. Sellars, P. Wilson, H. Zhang // *J. Org. Chem.* – 2016. – V.81. – P. 5547–5565.
210. Guthrie, D. B. Bond rotation dynamics of N-cycloalkenyl-N-benzyl α -haloacetamide derivatives / D.B. Guthrie, K. Damodaran, D.P. Curran, P. Wilson, A.J. Clark // *J. Org. Chem.* – 2009. – V.74. – P. 4262-4266.
211. Lapierre, A. J. Low-temperature Heck reactions of axially chiral o-iodoacrylanilides occur with chirality transfer: Implications for catalytic asymmetric Heck reactions / A.J.B. Lapierre, S.J. Geib, D.P. Curran // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V.129. – P. 494-495.
212. Kobayashi, K. Synthesis of 3-Hydroxy-2, 3-Dihydro-1H-isoindole-1-thione derivatives by the reaction of 2, N-dilithiobenzamides with carboxylic esters // K. Kobayashi, D. Fujiwara, K. Nozaki, T. Nogi // *Heterocycles* – 2018. – V.96. – P. 1610-1621.
213. Sinha, S. H. Synthesis and evaluation of carbocyanine dyes as PRMT inhibitors and imaging agents / S. H. Sinha, E. A. Owens, Y. Feng, Y. Yang, Y. Xie, Y. Tu, M. Henary, Y. G. Zheng // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V.54. – P. 647-659.
214. 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.
215. Keylor, M. H. Chemistry and biology of resveratrol-derived natural products / M. H. Keylor, B. S. Matsuura, C. R. Stephenson // *Chem.Rev.* – 2015. – V. 115. – P. 8976-9027.
216. Qin, X. Asymmetric hydroarylation of enones via nickel-catalyzed 5-Endo-Trig Cyclization / X. Qin, M. W. Yao Lee, J. S. Zhou // *Org. Lett.* – 2019. V. 21. – P. 5990-5994.
217. Pueschl, A. Versatile synthesis of 3-Arylindan-1-ones by palladium-catalyzed intramolecular reductive cyclization of bromochalcones / Pueschl A., Rudbeck H.C., Faldt A., Confante A., Kehler J // *Synthesis* – 2005. V. 2005. – P. 291–295.
218. Wu, C. Asymmetric intermolecular Heck reaction of aryl halides / C. Wu, J. Zhou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – P. 650–652.

219. Mo, J. The Heck reaction of electron-rich olefins with regiocontrol by hydrogen-bond donors / J. Mo, J. Xiao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – P. 4152–4157.
220. Hyder, Z. Hydrogen-Bond-Directed Catalysis: Faster, Regioselective and Cleaner Heck Arylation of Electron-Rich Olefins in Alcohols / Z. Hyder, J. Ruan, J. Xiao // *Chem. Eur. J.* – 2008. – V. 14. – P. 5555–5566.
221. Ruan, J. Hydrogen-bonding-promoted oxidative addition and regioselective arylation of olefins with aryl chlorides / J. Ruan, J. A. Iggo, N. G. Berry, J. Xiao // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 16689–16699.
222. Navarro, C. Stereoselective RhI-Catalyzed Tandem Conjugate Addition of Boronic Acids– Michael Cyclization / K. Navarro, A.G. Csáky // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – P. 217–219.
223. Dierkes, P. The bite angle makes the difference: a practical ligand parameter for diphosphine ligands / P. Dierkes, P. W. van Leeuwen // *J. Chem. Soc.* – 1999. – P. 1519–1529.
224. van Leeuwen, P.W. Ligand bite angle effects in metal-catalyzed C–C bond formation / P.W.van Leeuwen, P.C. Kamer, J.N. Reek, P.Dierkes // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – P. 2741–2769.
225. Carafa, M. DBU-promoted nucleophilic activation of carbonic acid diesters / M. Carafa, E. Mesto, E. Quaranta // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 2011. – P. 2458–2465.
226. Castro, E. A. Broensted plots in the reactions of 2, 4-dinitrophenyl acetate and methyl phenyl carbonate with substituted pyridines / E. A. Castro, M. Freudenberg // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – P. 906–910.
227. Sach, N. W. Synthesis of aryl ethers via a sulfonyl transfer reaction / N.W. Sach, D.T. Richter, S. Cripps, M. Tran-Dubé, H. Zhu, B. Huang, J. Cui, S.C. Sutton // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 3886–3889.
228. Flynn, A. J. Synthetic and mechanistic aspects of sulfonyl migrations / A.J. Flynn, A. Ford, A.R. Maguire // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – P. 2549–2610.
229. 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. – P. 532–542.

230. Schnider, P. Enantioselective hydrogenation of imines with chiral (phosphanodihydrooxazole) iridium catalysts / P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz // *Chem. Eur. J.* – 1997. – V.3. – P. 887-892.
231. Clayden, J. andem β -alkylation– α -arylation of amines by carbolithiation and rearrangement of N-carbamoyl enamines (vinyl ureas) / J. Clayden, M. Donnard, J. Lefranc, A. Minassi, D. J. Tetlow // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 6624-6625.
232. Equey, O. Enantioselective catalytic rearrangement of cyclohexene oxide with new homochiral bis-lithium amide bases / O. Equey, A. Alexakis // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2004. – V. 15. – P. 1069-1072.
233. Duguet, N. Chiral relay in NHC-mediated asymmetric β -lactam synthesis I; substituent effects in NHCs derived from (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1, 2-diamine / N. Duguet, A. Donaldson, S. M. Leckie, J. Douglas, P. Shapland, T. B. Brown, G. Churchill, M. Z. Slawin, A. D. Smith // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2010. – V. 21. – P. 582-600.
234. Tsygankov, A. A. Synthesis of N, N'-Dialkylated Cyclohexane-1, 2-diamines and Their Application as Asymmetric Ligands and Organocatalysts for the Synthesis of Alcohols / A. A. Tsygankov, M. S. Chun, A. D. Samoylova, S. Kwon, Y. M. Kreschenova, S. Kim, E. Shin, J. Oh, T. V. Strelcova, V. S. Kolesov, F. I. Zubkov, S. E. Semenov, I. V. Fedyanin, D. Chusov // *Synlett.* – 2017. – V. 28. – P. 615-619.
235. Reznikov, A. N. Nitroalkenes in the Ni (II) catalyzed asymmetric michael addition. convenient route to the key intermediate of Brivaracetam / A. N. Reznikov, L. E. Kapranov, V. V. Ivankina, A. E. Sibiryakova, V. B. Rybakov, Y. N. Klimochkin // *Helv. Chim. Acta.* – 2018. – V. 101. – e1800170.
236. Liu, C. Palladium-Catalyzed Chemoselective Oxidative Addition of Allyloxy-Tethered Aryl Iodides: Synthesis of Medium-Sized Rings and Mechanistic Studies / C. Liu, Y. Li, W. Y. Shi, Y. N. Ding, N. Zheng, H. C. Liu, Y. M. Liang // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – P. 4311-4316.
237. Boehm, P. Rhodium-Catalyzed Anti-Markovnikov Transfer Hydroiodination of Terminal Alkynes / P. Boehm, N. Kehl, B. Morandi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2023. – V. 62. – e202214071.
238. Karki, R. A new series of 2-phenol-4-aryl-6-chlorophenyl pyridine derivatives as dual topoisomerase I/II inhibitors: Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study / R. Karki,

K. Y. Jun, T. M. Kadayat, S. Shin, T. B. Magar, G. Bist, A. Shrestha, Y. Na, Y. Kwon, E. S. Lee // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 113. – P. 228-245.

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.