

Восстановительная реакция Хека в синтезе 3,3-дизамещенных индолинов и оксиндолов

Д.И. Шамшина

Самарский государственный технический университет, Самара, Россия

Обоснование. Структурные фрагменты индолина и оксиндола часто встречаются в природных соединениях, в частности в алкалоидах, обладающих широким спектром биологической активности [1]. Хиральные оксиндолы, полученные в реакциях, катализируемых комплексами переходных металлов, могут служить субстратами для получения синтетических алкалоидов, содержащих индолиновый фрагмент [2, 3]. Обычно в таких синтезах используют комплексы палладия с дорогими и легко окисляющимися фосфиновыми и фосфин-оксазолиновыми лигандами. Более дешевой их альтернативой могут служить диаминовые лиганды.

Цель — синтез 3,3-дизамещенных оксиндолов и индолинов путем внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и исследование возможности использования катализаторов на основе хиральных вицинальных диаминов в данной реакции.

Методы. Синтез исходных 2-фенилакриламидов и 2-фенилаллиламидов и их циклизация в условиях восстановительной реакции Хека были проведены по методикам, описанным в литературе и разработанным в ходе исследования. Использованы общепринятые методы органического синтеза. Строение полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК, масс-спектрометрии высокого разрешения. Энантиомерный состав индолинов и оксиндолов был установлен методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой. Для оптически активных соединений определены удельные углы оптического вращения.

Результаты. Первоначально осуществляли синтез исходных 2-фенилакриламидов **5a-c** реакцией ацилирования соответствующих *орто*-бромпроизводных **3a-c** 2-фенил-акрилоилхлоридом **1**. Чтобы получить амид с метильной группой при атоме азота **5a** дополнительно вводили стадию алкилирования йодистым метилом. Синтез 2-фенил-аллиламидов **5d,e** проводили по реакции нуклеофильного замещения α -бромметилстирола **2** соответствующими *орто*-бромпроизводными **3c,d** в присутствии гидрида натрия (рис. 1).

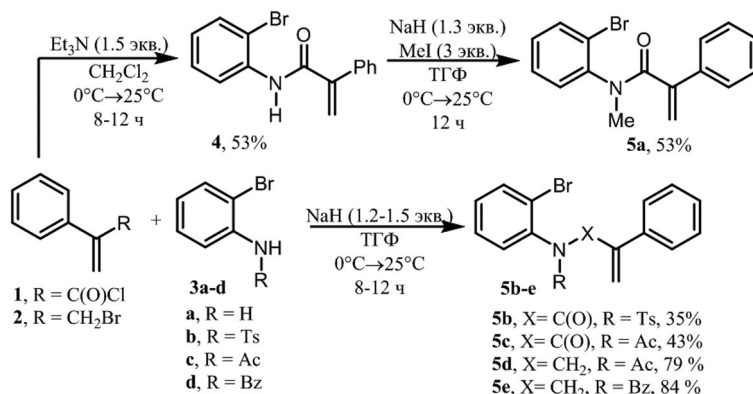


Рис. 1. Синтез исходных 2-фенилакриламидов и 2-фенилаллиламидов

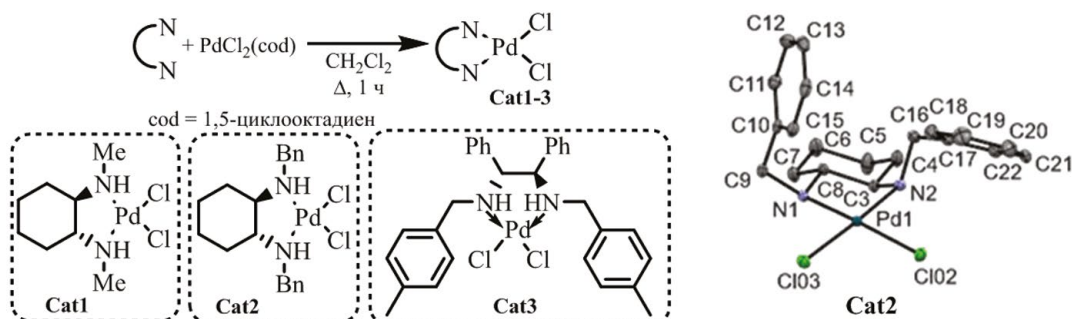


Рис. 2. Синтез комплексов палладия с хиральными вицинальными и диаминами данные PCA для Cat2

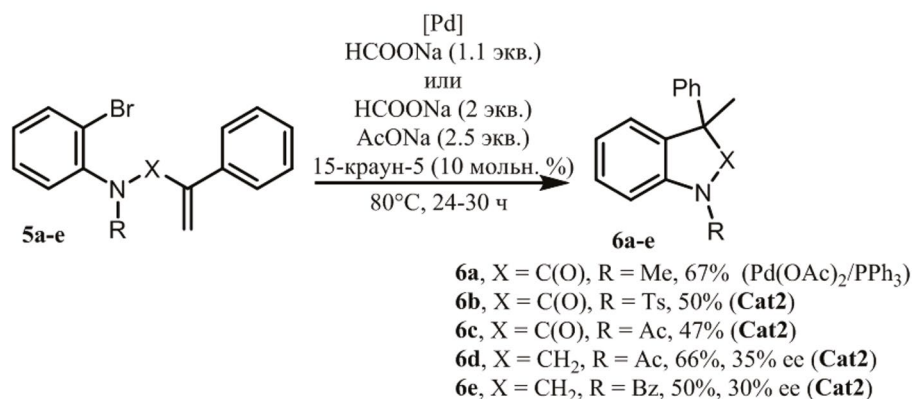


Рис. 3. Циклизация в условиях восстановительной реакции Хека

Также были синтезированы несколько комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами **Cat1-3**, по реакции замещения 1,5-циклооктадиена соответствующими лигандами. Для комплекса с (*R,R*)-*N,N*-дибензилциклогексан-1,2-диамином **Cat2** получены данные PCA (рис. 2).

Полученные 2-фенилакриламиды **5a-c** подвергали циклизации в условиях внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. Проводили скрининг различных катализаторов на основе палладия с моно- и бидентатными фосфор- и азотсодержащими лигандами. Каталитическая система Pd(OAc)₂/PPh₃ позволила получить соответствующие рацемические оксиндолы **6a-c** с умеренными выходами. При использовании комплекса палладия с (*R,R*)-*N,N*-дибензилциклогексан-1,2-диамином **Cat2** удалось получить оксиндолы **6b** и **6c** с более высокими выходами (50 и 47 %).

Полученные 2-фенилаллиламиды **5d,e** также подвергали циклизации в условиях внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. Фосфиновые лиганды не показали хорошей результативности в данной реакции, в то время как комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами **Cat1-3** позволили получить индолин **6d** с умеренными выходами (25–43 %). При катализе комплексом палладия с (*R,R*)-*N,N*-дибензилциклогексан-1,2-диамином **Cat2** и использовании добавки 15-краун-5 удалось значительно увеличить выход индолинов **6d** (66 %) и **6e** (50 %). Оба продукта были получены в нерацемическом виде, с энантиомерными избытками 30–35 % (рис. 3).

Выводы. Осуществлен синтез 3,3-дизамещенных оксиндолов и индолинов внутримолекулярной восстановительной реакцией Хека. Впервые продемонстрирована возможность катализа восстановительной реакции Хека комплексами палладия с хиральными вицинальными диаминами с хорошими выходами, в некоторых случаях наблюдалась асимметрическая индукция.

Ключевые слова: индолины; оксиндолы; циклизация; восстановительная реакция Хека; хиральные вицинальные диамины.

Список литературы

- Ahma R., Salim F. Oxindole alkaloids of uncaria (rubiaceae, subfamily cinchonoideae): A review on its structure, properties, and bioactivities // *Studies in Natural Products Chemistry*. 2015. Vol. 45, N 12. P. 485–522. doi: 10.1016/B978-0-444-63473-3.00012-5
- Kong W., Wang Q., Zhu J. Palladium-catalyzed enantioselective domino heck/intermolecular c–h bond functionalization: development and application to the synthesis of (+)-esermethole // *J Am Chem Soc*. 2015. Vol. 137, N 51. P. 16028–16031. doi: 10.1021/jacs.5b11625
- Chen M., Wang X., Yang P., et al. Palladium-catalyzed enantioselective heck carbonylation with a monodentate phosphoramidite ligand: asymmetric synthesis of (+)-physostigmine, (+)- physovenine, and (+)-folicanthine // *Angew Chem Int Ed*. 2020. Vol. 59, N 29. P. 12199–12205. doi: 10.1002/anie.202003288

Сведения об авторе:

Дарья Ивановна Шамшина — магистрантка, группа 1-ХТ-104М, химико-технологический факультет; Самарский государственный технический университет, Самара, Россия. E-mail: dshamsina2002@gmail.ru

Сведения о научных руководителях:

Мария Александровна Ашаткина — ассистент кафедры «Органическая химия»; Самарский государственный технический университет, Самара, Россия. E-mail: ashatkinamaria@gmail.com

Александр Николаевич Резников — доктор химических наук, доцент; профессор кафедры «Органическая химия»; Самарский государственный технический университет, Самара, Россия. E-mail: reznikov.an@samgtu.ru