

# Синтез производных индолина и дигидробензофурана путем проведения каталитических циклизаций в присутствии комплексов металлов

М.В. Сизова, М.А. Ашаткина, А.Н. Резников

Самарский государственный технический университет, Самара, Россия

**Обоснование.** Производные адамантана обладают широким спектром биологической активности и зачастую находят применение в качестве противовирусных и нейротропных препаратов [1]. Производные индолина проявляют активность по отношению к различным вирусам [2]. Широкий спектр замещенных дигидробензофуранов был выделен из растительного сырья и показал противовирусную, противомикробную и противоопухолевую активность [3]. Полициклические молекулы, сочетающие в себе гетероциклический и липофильный адамантановый фрагменты, представляют интерес для разработки лекарственных средств.

**Цель** — синтез ряда адамантил- и фенилзамещенных индолинов и адамантилзамещенного дигидробензофурана путем проведения внутримолекулярной восстановительной реакции Хека.

**Методы.** Синтез *o*-бромзамещенных ароматических аллильных амидов и эфира и последующая их циклизация в условиях реакции Хека были проведены по методикам, разработанным в ходе исследования. В работе использованы общепринятые методы органического синтеза, хроматографические и современные физико-химические методы анализа полученных соединений.

**Результаты.** На первом этапе работы предложены методы получения аллильных амидов **4b-c** и эфира **4d** посредством проведения реакции нуклеофильного замещения (рис. 1). Аллилбромиды: 1-(3-бромпропен-1-ил)-2-адамантан (**2**) и 1-(3-бромпропен-1-ил)-2-бензол (**3**) были введены в реакцию с *o*-бромзамещенными ароматическими амидами (**1a-b**) и фенолом (**1c**) в присутствии оснований. Можно отметить, что фенилзамещенный аллилбромид вступает в реакцию с большей скоростью, чем адамантилзамещенный: 8 и 36 ч для протекания реакции получения соответствующих тозиламидов.

Циклизацию полученных эфира **4a** и амидов **4b-d** проводили посредством внутримолекулярной восстановительной реакции Хека с получением производных дигидробензофурана **5a** и индолина **5b-d** (рис. 2). В реакции использовали каталитические системы, состоящие из металлокомплексного катализатора на основе палладия, формиата натрия в качестве восстановителя и ацетата натрия в качестве основания. Реакции проводили в инертной атмосфере. Был осуществлен скрининг различных комплексных катализаторов

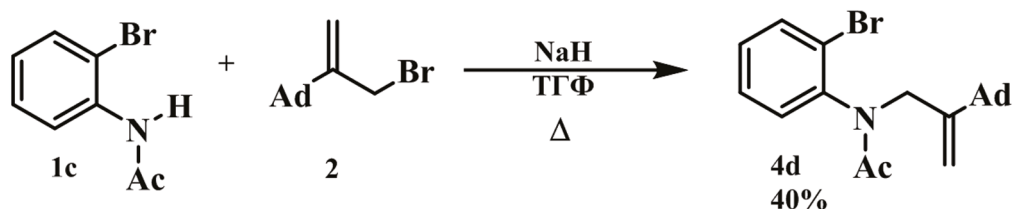
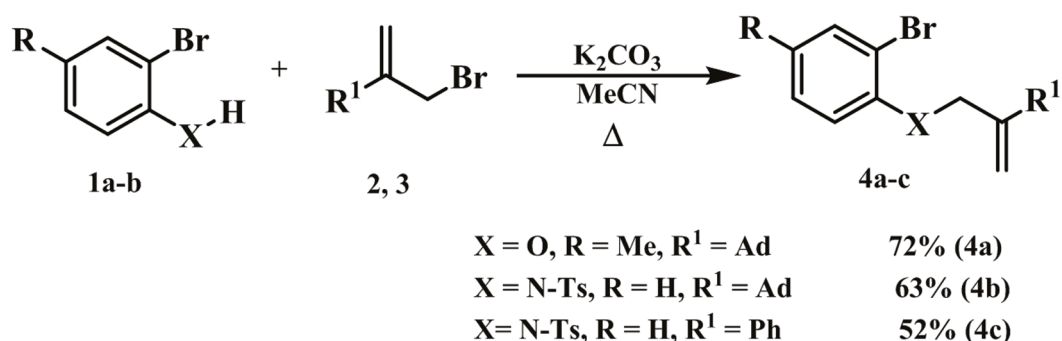


Рис. 1. Синтез аллильных амидов и эфира

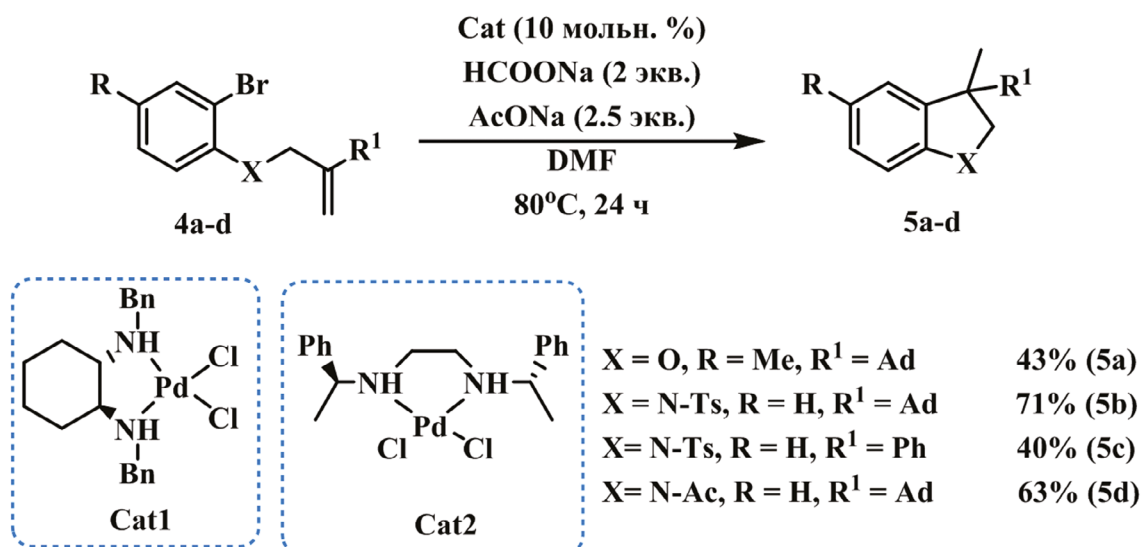


Рис. 2. Восстановительная реакция Хека

на основе палладия. Были исследованы различные комплексы, в том числе получаемые непосредственно в реакционной массе из предкатализатора и лиганда, с моно- и бидентатными, азот- и фосфорсодержащими лигандами.

Наибольший выход адамантилзамещенного 2,3-дигидробензофурана **5a** (43 %) был достигнут в присутствии комплекса **Cat1**, в то время как для индолинов **5b-d** наибольшие выходы (71, 40 и 63 % соответственно) были получены при использовании **Cat2** [4]. Это первый пример успешного применения в качестве катализатора в восстановительной реакции Хека комплексов палладия с вицинальными диаминами.

Строение продукта циклизации **5b**, адамантилзамещенного тозиллиндолина, было подтверждено данными PCA (рис. 3).

**Выводы.** Были синтезированы адамантил- и фенилзамещенные аллильные амиды и адамантилзамещенный эфир. Были исследованы реакции их циклизации в различных каталитических системах и найдены оптимальные условия для синтеза 3,3-дизамещенных индолинов и эфира посредством внутримолекулярной восстановительной реакции Хека.

**Ключевые слова:** восстановительная реакция Хека; циклизация; индолины; производные адамантана.

### Список литературы

- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives // *Chem Rev.* 2013. Vol. 113, No. 5. P. 3516–3604. DOI: 10.1021/cr100264t
- Boger D.L., Boyce C.W., Garbaccio R.M., Goldberg J.A. CC-1065 and the duocarmycins: synthetic studies // *Chem Rev.* 1997. Vol. 97, No. 3. P. 787–828. DOI: 10.1021/cr960095g
- Nath A., Kumer A., Zaben F. Investigating the binding affinity, molecular dynamics, and ADMET properties of 2,3-dihydrobenzofuran derivatives as an inhibitor of fungi, bacteria, and virus protein // *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2021. Vol. 10. ID 36. DOI: 10.1186/s43088-021-00117-8
- Reznikov A.N., Ashatkina M.A., Vostruhina S.Yu., Klimochkin Yu.N. Reductive Heck cyclization of cage containing compounds: Convenient access to adamantyl-substituted indolines and spiro-homoadamantane-oxindole // *Tetrahedron Lett.* 2023. Vol. 116. ID 154322. DOI: 10.1016/j.tetlet.2022.154322

*Сведения об авторах:*

**Мария Владиславовна Сизова** — студентка, группа 5-ХТ-5, химико-технологический факультет; Самарский государственный технический университет, Самара, Россия. E-mail: sizmakhom@mail.ru

**Мария Александровна Ашаткина** — научный руководитель, аспирантка кафедры органической химии; Самарский государственный технический университет, Самара, Россия. E-mail: ashatkinamaria@gmail.com

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