

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ *орто*-ЗАМЕЩЕННЫХ ХАЛКОНОВ В ПРИСУТСТВИИ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ С ХИРАЛЬНЫМИ БИСФОСФИНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

© 2022 г. М. А. Ашаткина*, А. Н. Резников, Ю. Н. Климовичкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: ashatkinamaria@gmail.com

Поступила в редакцию 18.11.2021 г.

После доработки 15.12.2021 г.

Принята к публикации 19.12.2021 г.

Обсуждается влияние лигандов и уходящей группы на направление и селективность внутримолекулярного арилирования *орто*-замещенных халконов. В присутствии комплексов Pd с лигандами (*S*)-BINAP, (*R*)-C₃-TunePhos, (*S,S',R,R'*)-TangPhos 3-фенилндан-1-он получен с энантиомерными избытками до 83%. Наряду с продуктом восстановительной циклизации наблюдается образование 2-метил-3-фенил-1*H*-инден-1-она. Циклизация *орто*-мезилокси- и метоксикарбонилокси-замещенных халконов в аналогичных условиях приводит к образованию 2-фенилхроман-4-она.

Ключевые слова: асимметрический синтез, *орто*-замещенные халконы, хиральные лиганды, комплексы палладия, катализ

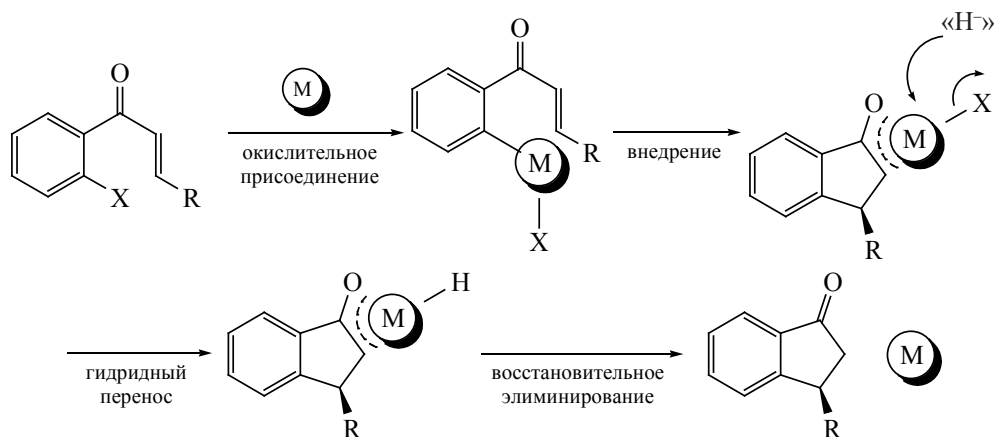
DOI: 10.31857/S0514749222050111, **EDN:** SVCETH

ВВЕДЕНИЕ

Асимметрическое сопряженное присоединение металлорганических реагентов к енонам является эффективным подходом к получению энантиомерно обогащенных соединений. Использование цинк-, алюминий-, цирконий-, магнийорганических реагентов [1–8], и, особенно, бороновых кислот [7, 8], в этих реакциях с применением в качестве катализаторов комплексов Cu, Pd и Rh с хиральными лигандами (фосфорамидитными, ННС и бис-фосфиновыми) позволило достичь высокой энантиоселективности в данных процессах. Особенно привлекательным является внутримолекулярный вариант данной реакции, поскольку позволяет осуществить синтез нерацемических би- и полициклических структур за одну стадию [9–11]. Однако использование металлорганических реагентов или бороновых кислот в качестве пронуклеофилов сопряжено с известными трудностями,

поскольку не всегда они оказываются коммерчески доступными, и возникает необходимость в дополнительной стадии их приготовления. Особенно актуальным поиск альтернативных методов реализации таких процессов становится в отношении внутримолекулярных процессов сопряженного присоединения, когда исходные реагенты для этих целей зачастую труднодоступны. В связи с этим более привлекательным подходом в процессах асимметрического внутримолекулярного сопряженного присоединения является каталитическая активация галогенпроизводных, трифлатов и др. подобных соединений комплексами металлов, когда металлорганический интермедиат генерируется в ходе окислительного присоединения реагента к металлокомплексу, после чего следует сопряженное присоединение, происходящее при стереоконтроле со стороны хирального лиганда, и регенерация катализатора (схема 1) [12].

Схема 1



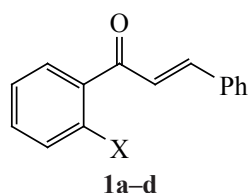
Реализация такой синтетической методологии привлекательна еще и тем, что в этом случае не требуется использование стехиометрических количеств металлоорганического реагента. Еще в 1980-х гг. Sacchi и сотр. показали, что арилгалогениды в присутствии комплексов Pd вступают в реакцию с енонами и еналями с образованием сопряженных аддуктов [13]. В 2005 г. впервые был реализован внутримолекулярный вариант такой реакции, когда в качестве исходных реагентов были использованы *ortho*-бромзамещенные халконы [14]. Долгое время осуществление асимметрических процессов внутримолекулярного сопряженного присоединения с участием арилгалогенидов представлялось проблематичным. Однако в 2007 г. группе Buchwald удалось осуществить внутримолекулярную циклизацию *ortho*-замещенных халконов в 3-замещенные инданоны с высокой энантиоселективностью. В качестве уходящих групп авторы использовали трифлатную и нонафлатную [15]. Как предполагают авторы, последнее обстоятельство способствует реализации катионного механизма реакции, что, в свою очередь, определяет высокую энантиоселективность реакции. Позднее J.S. Zhou и сотр. [16] предложили оригинальный протокол циклизации *ortho*-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 дости-

жения высокой энантиоселективности являлось использование этиленгликоля в качестве растворителя, что было показано авторами в ряде контрольных экспериментов [16]. Успешная реализация методологии асимметрического внутримолекулярного сопряженного присоединения к енонам с использованием в качестве катализаторов комплексов Pd побудила к поиску эффективных катализаторов в ряду комплексов неблагородных металлов. Применение предкатализатора – комплекса Ni(II) в сочетании с хиральным лигандом семикорринового типа позволило провести циклизацию *ortho*-бромзамещенных халконов с высокой энантиоселективностью [17]. Однако использование труднодоступных лигандов для обеспечения высокой энантиоселективности в известных Pd- и Ni-катализируемых процессах существенно ограничивает их практическое использование. В настоящей работе мы сообщаем о внутримолекулярной циклизации *ortho*-замещенных халконов в присутствии комплексов Pd с различными коммерчески доступными бис-фосфиновыми лигандами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью исследования влияния природы уходящей группы на ход реакции и энантиомерный избыток продукта в качестве исходных соединений использовали *ortho*-замещенные халконы **1a–d**.

Соединения **1a–c** были синтезированы по описанным в литературе методикам [15, 18]. Карбонат **1d** получали путем взаимодействия *o*-гидрокси-халкона **2** с метилхлорформиатом **3** в присутствии триэтиламина в качестве основания (схема 2).



X = Br (**a**), OTf (**b**), OMs (**c**), OC(O)OMe (**d**).

Асимметрическое внутримолекулярное сопряженное присоединение было исследовано в присутствии комплекса [PdCl₂(*S*)-BINAP], а также комплексов Pd(0), генерируемых *in situ* из различных предкатализаторов и хиральных бисфосфинов **L1–L7** (схема 3). Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

Для надежного отнесения пиков энантимеров при ВЭЖХ был синтезирован рацемический 3-фенилинданон путем циклизации халкона **1a** при катализе комплексом [PdCl₂(Ph₃P)₂] (см. таблицу, строка 1, метод *a*). При использовании в качестве катализатора [PdCl₂(*S*)-BINAP] образовывался рацемический продукт 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 [19–22]. В связи с этим мы провели реакцию в присутствии соли аммония, генерируемой *in situ* из диметилциклогексиламина и бензойной кислоты (метод *b*). Избыток амина необходим для образования комплексного гидрида палладия на стадии, предшествующей восстановительно-му элиминированию продукта реакции. Реакцию проводили в смеси растворителей этиленгликоль–ТГФ. Такая модификация условий реакции

позволила получить продукт **4** с энантимерным 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 **5**, который был выделен из реакционной смеси колоночной хроматографией. Образование продукта **5** может объясняться взаимодействием продукта сопряженного присоединения, енолята палладия **D**, с солью иминия **E**, генерируемой из третичного амина; последующим элиминированием метилциклогексиламина и изомеризацией 2-метил-3-фенилиндан-1-она **F** в более термодинамически стабильный продукт **5** (схема 4) [15].

Использование карбоната серебра для связывания бромид-анионов привело к увеличению энантиомерного избытка (*R*)-изомера **4** 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) [23]. Каталитически активный комплекс был получен нами путем добавления 2 экв DIBAL-H к раствору [PdCl₂(*S*)-BINAP] в ТГФ при –20°C. После выдержки к полученному раствору добавляли остальные компоненты. Добавление DIBAL-H в качестве восстановителя приводит к повышению выхода продукта **4** до 45% и снижению энантиоселективности реакции (7% *ee*, строка 5). С другой стороны, использование комплекса Pd(*dba*)₂ в качестве предкатализатора в сочетании с (*S*)-BINAP позволило получить продукт **4** 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 Pd(*dba*)₂.

Схема 2

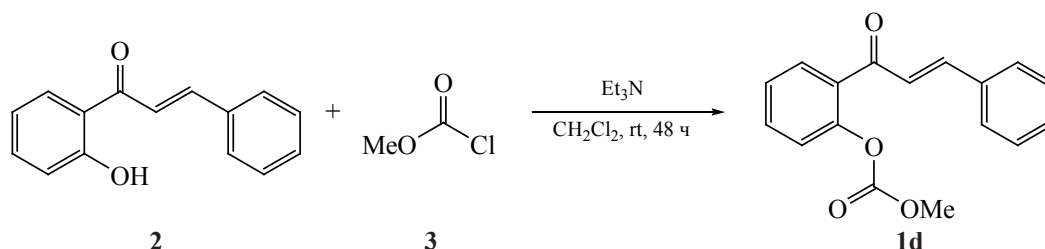
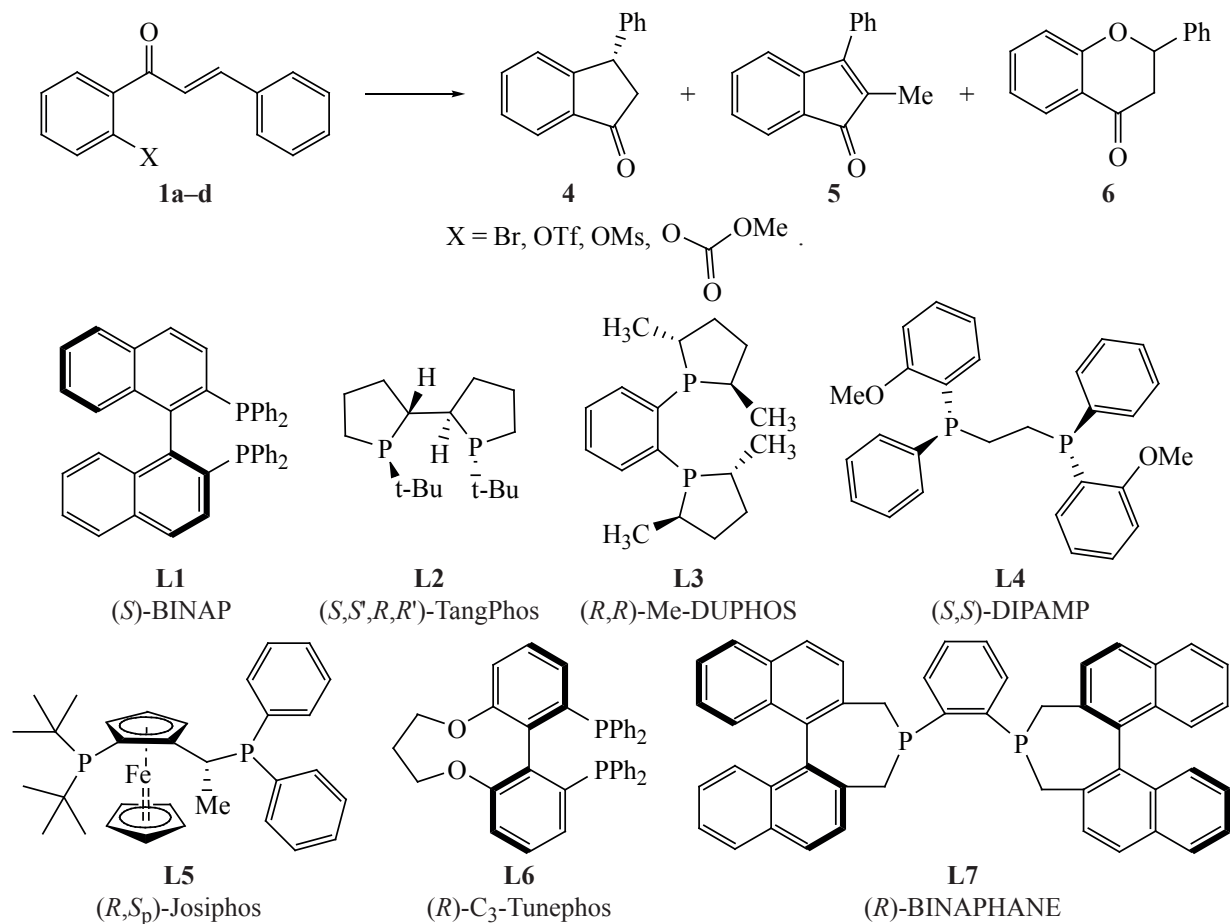


Схема 3



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° [24–27].

При использовании каталитических систем с фосфолановыми лигандами (*S,S',R,R'*)-TangPhos и (*R,R*)-Me-DuPhos наблюдалось, главным образом, образование халкона **7** и 1,2-дифенилэтан-1-она **8** (строки 9 и 10). Наблюдаемое направление реакции, вероятно, связано с более высокой скоростью обмена брома на водород в продукте окислительного присоединения **B** по сравнению со скоростью внедрения и последующим быстрым восстановительным элиминированием халкона **7** из интермедиата **G** (схема 4). Сопряженное присоединение комплексного гидрида палладия к образовавшемуся халкону **7** приводит к 1,2-дифенилэтан-1-ону **8**.

Наилучший выход при высокой хемоселективности достигается в присутствии каталитической

системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{Josiphos}$ (строка 13). Однако в этом случае, как и с (*S,S*)-DIPAMP, образуется рацемический продукт.

Наиболее высокий энантиомерный избыток продукта (*S*)-**4** был достигнут с использованием (*R*)-C₃-Tunerphos в сочетании с $\text{Pd}(\text{dba})_2$ в качестве предкатализатора (строка 14). Однако выход (*S*)-**4** в этих условиях был весьма низким вследствие малой скорости реакции и конкурирующего образования продукта сопряженного присоединения/реакции Манниха **5**.

Сравнение **1a** и **b** показывает, что использование трифлата **1b** в целом приводит к несколько более высоким выходам продукта **4** и энантиоселективности. Так, например, при проведении реакции в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{dba})_2/(\text{S,S})\text{-DIPAMP}$ в среде 1,4-диоксана продукт **4** был получен с энантиомерным избытком (*R*)-изомера 53% (строка 15). В отличие от бромида **1a**, реак-

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

№	Метод	X	Катализатор	Конверсия, %	Содержание по ГЖХ, %			Выход, %			ee 4, %
					4	5	6	4	5	6	
1	<i>a</i>	Br	[PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂]	100	86	–	–	68	–	–	0
2	<i>a</i>	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)-BINAP]	100	82	–	–	62	–	–	0
3	<i>b</i>	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)-BINAP]	58	35	22	–	30	18	–	31 (<i>R</i>)
4 ^a	<i>b</i>	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)-BINAP]	100	35	35	–	20	21	–	45 (<i>R</i>)
5 ^b	<i>b</i>	Br	[PdCl ₂ (<i>S</i>)-BINAP]	100	71	–	–	55	–	–	7 (<i>R</i>)
6 ^c	<i>b</i>	Br	Pd ₂ (dba) ₃ L1	93	34	30	–	25	15	–	6 (<i>R</i>)
7	<i>b</i>	Br	Pd(dba) ₂ L1	100	75	27	–	50	22	–	49 (<i>R</i>)
8 ^a	<i>b</i>	Br	Pd(dba) ₂ L1	100	26	52	–	20	45	–	14 (<i>R</i>)
9 ^d	<i>b</i>	Br	Pd(dba) ₂ L2	100	–	12	–	–	–	–	–
10 ^e	<i>b</i>	Br	Pd(dba) ₂ L3	100	–	20	–	–	–	–	–
11	<i>b</i>	Br	Pd(dba) ₂ L4	62	50	8	–	35	–	–	0
12	<i>b</i>	Br	PdCl ₂ (COD) L4	43	34	4	–	27	–	–	0
13	<i>b</i>	Br	Pd(dba) ₂ L5	100	77	7	–	63	–	–	0
14	<i>b</i>	Br	Pd(dba) ₂ L6	35	20	12	–	12	–	–	76 (<i>S</i>)
15	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L1	100	73	–	27	55	–	21	53 (<i>R</i>)
16 ^f	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L1	100	25	–	37	24	–	33	48 (<i>R</i>)
17	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L2	39	26	–	13	23	–	7	74 (<i>S</i>)
18	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L3	0	–	–	–	–	–	–	–
19	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L7	26	8	10	–	–	–	–	н/о

Таблица. (продолжение).

№	Метод	X	Катализатор	Конверсия, %	Содержание по ГЖХ, %			Выход, %			ee 4 , %
					4	5	6	4	5	6	
20	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L4	54	14	–	21	–	–	–	н/о
21	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L5	38	–	–	20	–	–	20	–
22	<i>c</i>	OTf	Pd(dba) ₂ L6	35	19	–	15	12	–	–	83 (<i>S</i>)
23	<i>c</i>	OMs	Pd(dba) ₂ L1	55	–	–	22	–	–	–	–
24	<i>c</i>	OCOOMe	Pd(dba) ₂ L1	100	–	–	85	–	–	–	–

^a Метод *a*: Катализатор 5 мол %, диизопропилэтиламин (2 экв), ДМФА, 150°C; метод *b*: Катализатор 5 мол %/предкатализатор 5 мол %, лиганд 6 мол %, диметилциклогексилламин (4.5 экв), бензойная кислота (1 экв), этиленгликоль–ТГФ 1:1; Ag₂CO₃ (1.2 экв)

^b DIBAL-H (10 мол %)

^c Растворитель ПЭГ-400

^d наряду с соединением **5** образуются халкон (73%) и 1,2-дифенилэтан-1-он (15%)

^e наряду с соединением **5** образуется 1,2-дифенилэтан-1-он (55%); метод *c*: Предкатализатор 5 мол %, лиганд 10 мол %, диметилциклогексилламин (2 экв), диоксан, 100°C

^f ДМФА вместо диоксана

ция трифлата **1b** при катализе Pd(dba)₂/(*S,S',R,R'*)-TangPhos приводит к образованию **4** с выходом 23% и энантиомерным избытком (*S*)-изомера 74% (строка 17).

Наиболее высокая энантиоселективность реакции была достигнута со структурно близким BINAP лигандом (*R*)-C₃-Tunerphos (83%, строка 22). Отличительной особенностью циклизации с участием трифлата **1b** является образование, наряду с инданом **4**, 2-фенилхроман-4-она **6**. Образование этого продукта становится доминирующим при реакции циклизации мезилата **1c** и, особенно, карбоната **1d** (см. таблицу, строки 23 и 24).

Хроманон **6** является продуктом внутримолекулярной нуклеофильной атаки фенолят-аниона по углероду кратной связи енонового фрагмента. Мы предполагаем, что генерирование фенолят-аниона **J** из мезилата **1c** и карбоната **1d** может быть связано с нуклеофильной атакой третичным амином по атомам серы мезилата или углероду карбонильной группы карбоната [28–31] в соответствии со схемой 5. Чтобы проверить эту гипотезу, мы про-

вели контрольный эксперимент по методу *c* в условиях, аналогичных реакционным, но в отсутствие катализатора. Этот эксперимент показал, что хроманон **6** образуется в этом случае с выходом, близким к полученному в присутствии катализатора.

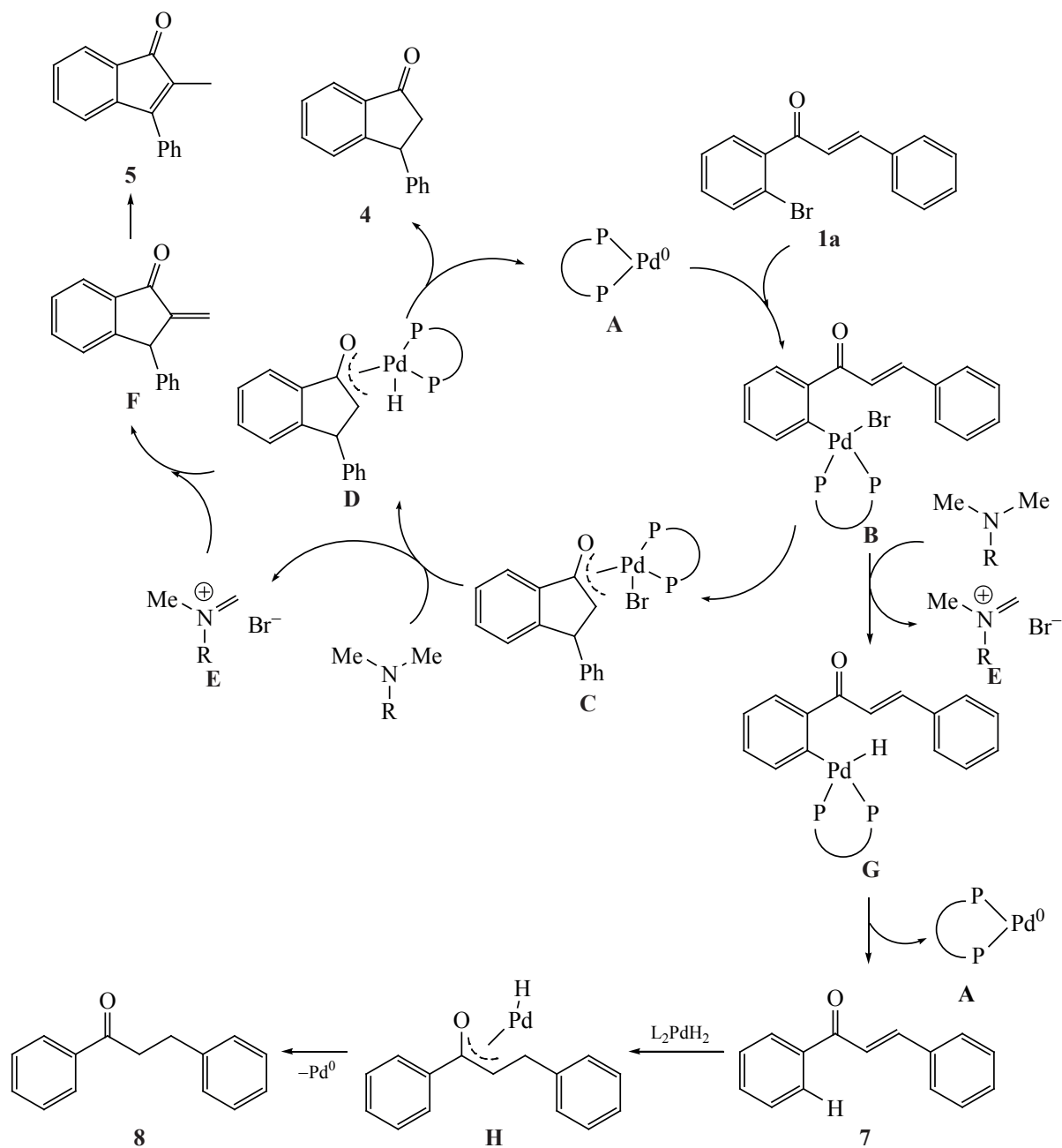
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX 400 (400 и 100 МГц соответственно). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Энантиомерный состав определен методом ВЭЖХ на Shimadzu Prominence LC-20AD с использованием колонки Chiralpak AD-3 (гексан–изопропанол 97:3; 1.2 мл/мин). Масс-спектры получены на приборе Finnigan Trace DSQ с энергией ионизирующих электронов 70 эВ.

Соединения **1a–c** были синтезированы по описанным в литературе методикам [15, 18].

2-Циннамоилфенилметилкарбонат (1d). К раствору 2-гидроксиалкона **2** (1.5 г, 6.70 ммоль)

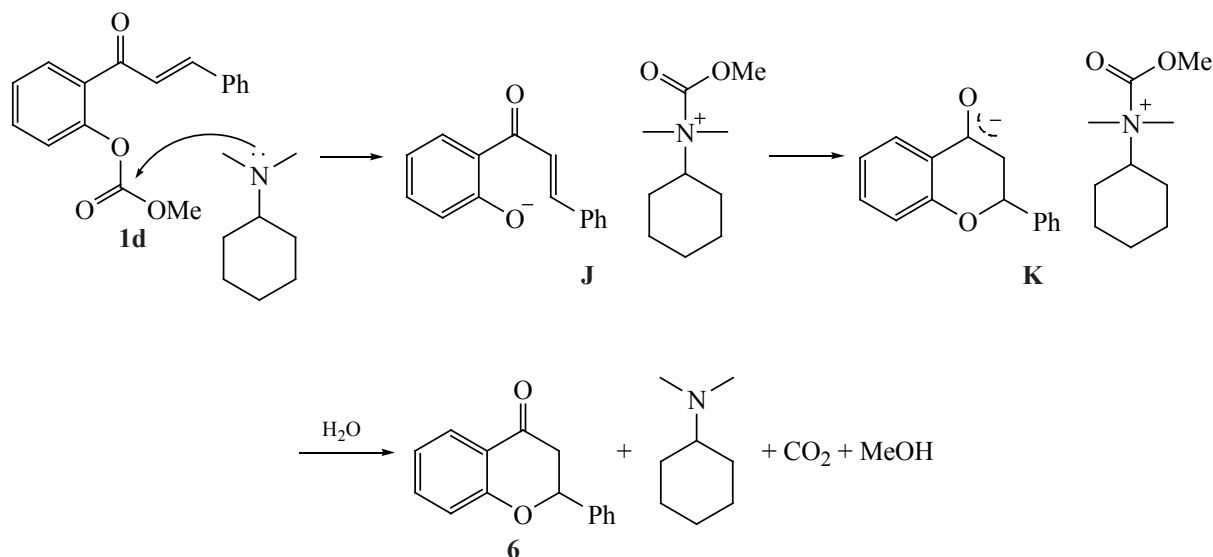
Схема 4. Предполагаемый механизм Pd-катализируемого внутримолекулярного арилирования *орто*-замещенных халконов и образования побочных продуктов **5**, **7** и **8**



и триэтиламина (1.01 г, 10.04 ммоль) в 21 мл хлористого метилена медленно добавляли метилхлорформат **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–

92°С (CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.80 с (3H, CH₃), 7.18–7.24 м (2H, CH и CH_{аром}), 7.38–7.39 м (4H_{аром}), 7.56–7.58 м (4H_{аром}), 7.72–7.75 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 55.7 (CH₃), 123.2 (CH), 125.2 (CH_{аром}), 126.5 (CH_{аром}), 128.6 (CH_{аром}), 129.1 (CH_{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}, %): 282 (26),

Схема 5. Предполагаемый механизм образования продукта 6



237 (33), 223 (37), 206 (100), 167 (22), 161 (79), 131 (43), 103 (70), 92 (33), 77 (89), 59 (22). Найдено, %: С 72.37; Н 5.04. $C_{17}H_{14}O_4$. Вычислено, %: С 72.33; Н 5.00.

Методики внутримолекулярного арилирования *о*-замещенных халконов. *a.* К раствору *о*-бромхалкона **1a** (0.4 г, 1.39 ммоль) и диизопропилэтиламина (0.36 г, 2.78 ммоль) в 3 мл ДМФА добавляли 5 мол % катализатора (0.070 ммоль). Смесь нагревали при 160°C в течение 16 ч в запаянной ампуле в атмосфере аргона при перемешивании. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc, подкисляли 2М HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органические вытяжки сушили над Na_2SO_4 , упаривали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl_4).

b. В ампулу, заполненную аргоном, добавляли 5 мол % катализатора (0.035 ммоль) или 5 мол % предкатализатора (0.035 ммоль) и 6 мол % лиганда (0.042 ммоль) и 1 мл ТГФ. Смесь перемешивали в течение 30 мин, 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 *о*-бромхалкон **1a** (0.2 г, 0.70 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 100°C и перемешивали 48 ч в запаянной ампуле. Затем подкисляли 2М HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл).

Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl_4).

c. В ампулу, заполненную аргоном, добавляли 5 мол % предкатализатора (0.028 ммоль), 6 мол % лиганда (0.034 ммоль) и 2 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли *N,N*-диметилциклогексиламин (1.12 ммоль) и *о*-замещенный халкон **1b–d** (0.56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 100°C 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 Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент CCl_4).

3-Фенилиндан-1-он (4). Бесцветные кристаллы, т.пл. 75–76°C (CCl_4). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.68 д.д. (1H, CH_2 , J 19.2, 3.8 Гц), 3.23 д.д. (1H, CH_2 , J 19.2, 8.0 Гц), 4.56 д.д. (1H, CH, J 8.0, 3.8 Гц), 7.12 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.22–7.32 м (4H_{аром}), 7.41 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.55 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.80 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 44.5 (CH), 46.9 (CH_2), 123.5 (CH), 126.9 ($CH_{аром}$), 127.1 ($CH_{аром}$), 127.7 ($CH_{аром}$), 127.9 ($CH_{аром}$), 129.0 ($CH_{аром}$), 135.2 ($CH_{аром}$), 136.8 ($C_{аром}$), 143.8 ($C_{аром}$), 158.0 ($C_{аром}$), 206.1 (C=O). Анализ ВЭЖХ: t_r 8.5 мин (*R*), 9.1 мин (*S*). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 208 (100), 193 (22), 178 (45),

165 (39), 152 (12), 130 (10), 102 (8), 89 (9), 77 (9).
Найдено, %: С 86.58; Н 5.86. $C_{15}H_{12}O$. Вычислено,
%: С 86.51; Н 5.81.

2-Метил-3-фенил-1*H*-инден-1-он (5). Желтые кристаллы, т.пл. 80–82°C (CCl_4). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.92 с (3H, CH_3), 7.05 д (1H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.18 т (1H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.28 т (1H, J 7.2 Гц), 7.43–7.53 м (6H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 8.7 (CH_3), 120.5 ($CH_{аром}$), 122.6 ($CH_{аром}$), 128.1 ($CH_{аром}$), 128.2 ($CH_{аром}$), 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 (100), 207 (25), 191 (58), 165 (46), 115 (6). Найдено, %: С 87.32; Н 5.53. $C_{16}H_{12}O$. Вычислено, %: С 87.25; Н 5.49.

2-Фенилхроман-4-он (6). Светло желтые кристаллы, т.пл. 74–76°C (CCl_4). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.90 д.д. (1H, CH_2 , J 16.8, 2.8 Гц), 3.10 д.д. (1H, CH_2 , J 16.8, 13.2 Гц), 5.40 д.д. (1H, CH , J 13.2, 2.8 Гц), 7.04–7.06 м (2H_{аром}), 7.38–7.54 м (7H_{аром}), 7.93 д.д. (1H_{аром}, J 8.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 44.8 (CH_2), 79.7 (CH), 118.2 ($CH_{аром}$), 121.0 ($C_{аром}$), 121.7 ($CH_{аром}$), 126.3 ($CH_{аром}$), 127.2 ($CH_{аром}$), 128.8 ($CH_{аром}$), 128.9 ($CH_{аром}$), 136.3 ($CH_{аром}$), 138.8 ($C_{аром}$), 161.7 ($C_{аром}$), 192.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 224 (30.1), 207 (100), 179 (19), 131 (22), 147 (20), 131 (26), 120 (25), 103 (31), 77 (27). Найдено, %: С 80.39; Н 5.44. $C_{17}H_{18}O_2$. Вычислено, %: С 80.34; Н 5.39.

1,3-Дифенилпропан-1-он (8). Бесцветные кристаллы, т.пл. 69–70°C (CCl_4). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.07 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.30 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.20–7.32 м (5H_{аром}), 7.44 т (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.55 т (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.95 д (2H, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 30.2 (CH_2), 40.5 (CH_2), 126.2 ($CH_{аром}$), 128.1 ($CH_{аром}$), 128.5 ($CH_{аром}$), 128.6 ($CH_{аром}$), 128.7 ($CH_{аром}$), 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). Найдено, %: С 85.77; Н 6.76. $C_{15}H_{14}O_2$. Вычислено, %: С 85.68; Н 6.71.

Циклизация *o*-замещенных халконов 1с, d в присутствии *N,N*-диметилциклогексиламина. Раствор *o*-замещенного халкона 1с, d (7.09 ммоль)

и *N,N*-диметилциклогексиламина (1.41 ммоль) в 2 мл диоксана нагревали до 100°C и перемешивали 48 ч в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь подкисляли 2М HCl, промывали водой и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме. В случае соединения 1с образуется 2-фенилхроман-4-он (6) с выходом 30%, а в случае соединения 1d выход 2-фенилхроман-4-она составил 73%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Асимметрическое внутримолекулярное арилирование *ortho*-замещенных халконов при катализе комплексами Pd(0) с бис-фосфиновыми лигандами, генерируемыми *in situ* из различных предкатализаторов, приводит к образованию 3-фенилинданона. Выходы и энантиомерные избытки продукта в значительной степени зависят от используемого лиганда и варьируются в широких пределах. Наибольшая энантиоселективность (83%) достигнута при использовании (*R*)- C_3 -Tunerphos. В ряде случаев сопряженное присоединение арилпалладиевого интермедиата сопровождается дальнейшим взаимодействием с иминиевой солью, генерируемой из третичного амина. Это приводит к образованию 2-метил-3-фенил-1*H*-инден-1-она в качестве побочного продукта реакции. Наибольшая хемоселективность в отношении образования 3-фенилинданона достигнута при использовании лиганда Josiphos. Циклизация *ortho*-мезилокси- и *ortho*-метоксикарбонилзамещенных халконов приводит к образованию 2-фенилхроман-4-она.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20096). Спектральные исследования выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания № 0778-2020-0005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ашаткина Мария Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8337-9236>

Резников Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6056-6415>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang Z. *Organic Chemistry Frontiers*. **2020**, *7*, 3815–3841. doi 10.1039/d0qo00763c
2. Vargova D., Nemethova I., Sebesta R. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3780–3796. doi 10.1039/D0OB00278J
3. Hayashi M., Matsubara R. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1793–1805. doi 10.1055/s-2007-966005
4. Christoffers J., Koripelly G., Rosiak A., Rössle M. *Synthesis*. **2007**, *2007*, 1279–1300. doi 10.1055/s-2007-966005
5. Schmid T.E., Drissi-Amraoui S., Crevisy C., Basle O., Mauduit M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2418–2434. doi 10.3762/bjoc.11.263
6. Harutyunyan S.R., den Hartog T., Geurts K., Minnaard A.J., Feringa B.L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824–2852. doi 10.1021/cr068424k
7. Yoshida K., Hayashi T. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*. Ed. D.G. Hall. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**, *4*, 171–241.
8. Bartáček J., Svoboda J., Kocúrik M., Pochobradský J., Čegan A., Sedlák M., Váňa J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1048–1085.
9. Bronk B.S., Lippard S.J., Danheiser R.L. *Organometallics*. **1993**, *12*, 3340–3349. doi 10.1021/om00032a065
10. Navarro K., Csáky A.G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 217–219. doi 10.1021/ol702571c
11. He Z.T., Tian B., Fukui Y., Tong X., Tian P., Lin G.Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5314–5318. doi 10.1002/anie.201300137
12. Reznikov A.N., Ashatkina M.A., Klimochkin Y.N. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5673–5701. doi 10.1039/D1OB00496D
13. Amorese A., Arcadi A., Bernocchi E., Cacchi S., Cerrini S., Fedeli W., Ortar G. *Tetrahedron*. **1989**, *45*, 813–828. doi 10.1016/0040-4020(89)80112-7
14. Pueschl A., Rudbeck H.C., Faldt A., Confante A., Kehler J. *Synthesis*. **2005**, *2005*, 291–295. doi 10.1055/s-2004-834929
15. Minatti A., Zheng X., Buchwald S.L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9253–9258. doi 10.1021/jo701741y
16. Yue G., Lei K., Hirao H., Zhou J.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 6531–6535. doi 10.1002/anie.201501712
17. Qin X., Yao Lee M. W., Zhou J.S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5990–5994. doi 10.1021/acs.orglett.9b02130
18. Babu M., Pitchumani K., Ramesh P. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, *96*, 1269–1272. doi 10.1002/hlca.201200336
19. Wu C., Zhou J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 650–652. doi 10.1021/ja412277z
20. Mo J., Xiao J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4152–4157. doi 10.1002/anie.200600799
21. Hyder Z., Ruan J., Xiao J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5555–5566. doi 10.1002/chem.200800411
22. Ruan J., Iggo J.A., Berry N.G., Xiao J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16689–16699. doi 10.1021/ja1081926
23. Negishi E.I., Takahashi T., Akiyoshi K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1338–1339. doi 10.1039/C39860001338
24. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*. Ed. Q.-L. Zhou. New York: John Wiley & Sons, **2011**, 1–484.
25. Dierkes P., van Leeuwen P.W. *J. Chem. Soc.* **1999**, 1519–1529. doi 10.1039/A807799A
26. Li W. A Dissertation in Chemistry PhD. The Pennsylvania State University. **2012**.
27. van Leeuwen P.W., Kamer P.C., Reek J.N., Dierkes P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741–2769. doi 10.1021/cr9902704
28. Carafa M., Mesto E., Quaranta E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2458–2465. doi 10.1002/ejoc.201001725
29. Castro E.A., Freudenberg M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 906–910. doi 10.1021/jo01293a027
30. Sach N.W., Richter D.T., Cripps S., Tran-Dubé M., Zhu H., Huang B., Cui J., Sutton S.C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3886–3889. doi 10.1021/ol301615z
31. Flynn A.J., Ford A., Maguire A.R. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2549–2610. doi 10.1039/c9ob02587a

The Intramolecular Cyclization of *ortho*-Substituted Chalcones in the Presence of Palladium Complexes with Chiral Bisphosphine Ligands

M. A. Ashatkina*, A. N. Reznikov, and Y. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeyskaya, 244, Samara, 443100 Russia

*e-mail: ashatkinamaria@gmail.com

Received November 18, 2021; revised December 15, 2021; accepted December 19, 2021

The influence of ligands and a leaving group on the direction and selectivity of *ortho*-substituted chalcones intramolecular arylation is discussed. In the presence of Pd complexes with (*R*)-BINAP, (*R*)-C₃-TunePhos, (*S,S',R,R'*)-TangPhos ligands 3-phenylindan-1-one was obtained with enantiomeric excess up to 83%. Along with the product of reductive cyclization, the formation of 2-methyl-3-phenyl-1*H*-indene-1-one is observed. *ortho*-Mesyloxy- and methoxycarboxyloxy-substituted chalcones cyclization leads to the formation of 2-phenylchroman-4-one under similar conditions.

Keywords: asymmetric synthesis, *ortho*-substituted chalcones, chiral ligands, palladium complexes, catalysis