

УДК 547.786.1 + 547.788 + 641.183

Н. А. БУМАГИН¹, А. В. КЛЕЦКОВ², С. К. ПЕТКЕВИЧ²,
Е. А. ДИКУСАР², В. И. ПОТКИН²

ЭФФЕКТИВНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ Pd(II) С ИЗОКСАЗОЛЬНЫМИ И ИЗОТИАЗОЛЬНЫМИ ЛИГАНДАМИ

¹МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

²Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
Минск, Беларусь

Разработаны подходы к направленной функционализации изоксазолов и изотиазолов на основе соответствующих доступных 1,2-азол-3-карбальдегидов и получены изоксазолы и изотиазолы, содержащие азометиновый, аминный, карбоксильный и сложноэфирный фрагменты. Синтезированные активированные эфиры изоксазольного и изотиазольного ряда могут быть использованы для получения конъюгатов с полимерами, содержащими аминогруппы, и создания катализаторов на полимерной матрице. Установлено, что комплексы палладия(II) с 4-[(азол-3-ил)метил]аминобензойными кислотами проявляют высокую каталитическую активность в реакции Сузуки 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой в водной и водно-спиртовой среде и приводят к продуктам кросс-сочетания с выходами до 100 %.

Approaches for targeted functionalization of isoxazoles and isothiazoles on the basis of the corresponding accessible 1,2-azol-3-carbaldehydes were developed and isoxazoles and isothiazoles containing azomethine, amino, carboxyl and ester moieties were obtained. Synthesized activated esters of isoxazole and isothiazole series can be used for obtaining of the conjugates with polymers containing amino groups and for the development of catalysts on polymer matrix. The complexes of palladium(II) with 4-[(azole-3-yl)methyl]amino benzoic acids demonstrate high catalytic activity in a Suzuki reaction of 4-methoxyphenylboronic acid with 3-bromobenzoic acid in aqueous and aqueous-alcoholic medium and provide to obtain the cross-coupling products with the yield up to 100 %.

Ключевые слова: изоксазолы; изотиазолы; комплексы палладия; катализаторы; реакции кросс-сочетания.

Keywords: isoxazoles; isothiazoles; palladium complexes; catalysts; cross-coupling reactions.

Катализаторы на основе палладия относятся к числу наиболее известных и востребованных, что подтверждается все возрастающим числом публикаций по их использованию в практике тонкого органического синтеза [1–4]. Особый интерес вызывают катализируемые палладием реакции кросс-сочетания, отмеченные Нобелевской премией по химии в 2010 году.

Современные исследования в этой области посвящены в основном развитию синтетических аспектов каталитических реакций и существенно меньше – разработке новых каталитических систем [5–8]. В наших более ранних исследованиях было показано, что комплексы палладия(II) с функционализированными изотиазолами и изоксазолами являются эффективными катализаторами реакций кросс-сочетания в водных средах [9–11]. Имобилизация их на различные носители открывает путь к каталитическим системам многократного использования [12]. В связи с этим представляется актуальной разработка каталитических систем на основе ковалентно модифицированных изоксазолами и изотиазолами полимерных матриц как носителей, содержащих собственные функциональные группы. Можно ожидать, что это приведет к формированию на поверхности композитного носителя различных по природе координационных центров и позволит осуществить нанесение переходного металла в виде нано- и субнаноразмерных частиц.

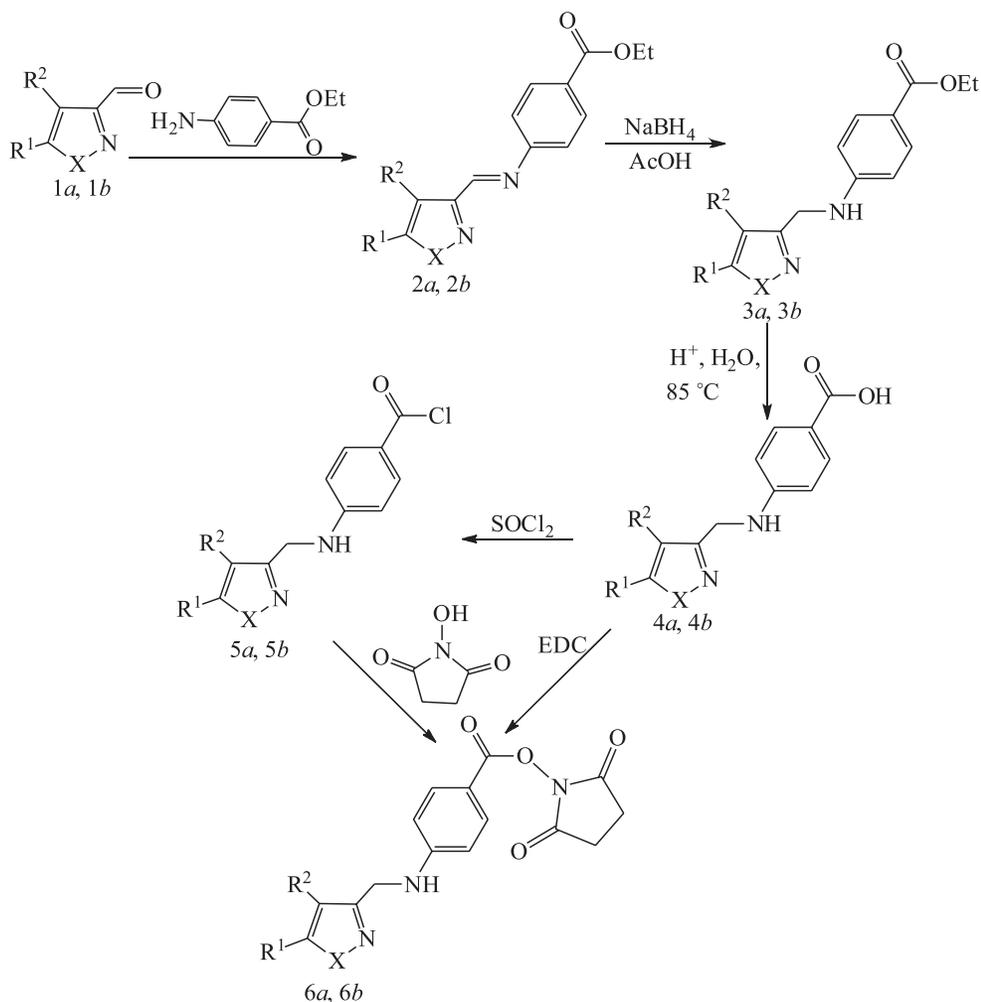
Цель нашей работы заключалась в разработке подходов к функционализации изоксазолов и изотиазолов, обеспечивающей получение конъюгатов с реакционноспособными полимерами и создание каталитических систем на полимерных матрицах, а также в оценке каталитической активности в реакции Сузуки комплексов палладия(II) с синтезированными молекулами как моделей фрагментов молекул полимерных конъюгатов.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для создания необходимой функциональности 1,2-азолов нами был выбран подход, заключающийся в синтезе их активированных сложных эфиров, которые наряду с предшественниками-хлорангидами могут быть использованы для химического модифицирования полимеров, содержащих соответствующие O- и N-заместители. В качестве исходных соединений были выбраны доступные 5-(*n*-толил)изоксазол- (1*a*) и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегиды (1*b*), легко получаемые путем последовательных превращений трихлорэтилена [13].

Маршрут синтеза целевых активированных сложных эфиров азольного ряда включал 5 стадий: 1) конденсацию альдегидов 1*a* и 1*b* с анестезином и получение соответствующих азометиннов 2*a* и 2*b*; 2) восстановление иминного фрагмента действием борогидрида натрия в бензоле в присутствии AcOH и

синтез аминоэфиров **3a** и **3b**; 3) гидролиз сложноэфирной группы остатка анестезина и получение карбоксилатных производных **4a** и **4b**; 4) синтез хлорангидридов **5a** и **5b** действием SOCl_2 на кислоты **4a** и **4b**; 5) получение целевых активированных сложных эфиров **6a** и **6b** ацилированием N-гидроксисукцинимидом (NHS) хлорангидридами **5a** и **5b** или по реакции этерификации NHS с карбоксисодержащими производными **4a** и **4b** в присутствии гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимидом (EDC).



$\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**1a**–**6a**),

$\text{X} = \text{S}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl}$ (**1b**–**6b**).

Нами выявлены важные препаративные отличия в синтезе изоксазольных производных и их изотиазольных гетероаналогов. Так, синтез изоксазолсодержащего азометина **2a** осуществляли в бензоле в условиях кипения смеси в при-

сутствии каталитических количеств уксусной кислоты, тогда как при получении изотиазольного гетероаналога *2b* в этих условиях наблюдалась неполная конверсия исходного альдегида *1b* (40 %), поэтому процесс проводили в толуоле с более высокой температурой кипения и добавляли большее количество AsOH .

Восстановление изотиазольного азометина *2b* борогидридом натрия в смеси бензола и уксусной кислоты, в отличие от изоксазольного азометина *2a*, протекало только при кипячении реакционной смеси, а при комнатной температуре признаки реакции отсутствовали.

Сложноэфирную группу изотиазольного аминоэфира *3b* гидролизовали действием соляной кислоты, а не омыляли щелочным раствором, как в случае изоксазольного гетероаналога *3a*, поскольку в щелочной среде протекают конкурирующие реакции по атому хлора при С-5. С другой стороны, кислотный гидролиз для аминоэфира изоксазольного ряда *3a* малоэффективен, поскольку процесс протекает крайне медленно в отличие от изотиазольного аминоэфира *3b*.

Синтез хлорангидридов *5a* и *5b* по реакции соединений *4a* и *4b* с тионилхлоридом сопровождался в обоих случаях частичным осмолением смеси; выход продукта составлял 65 и 40 % соответственно. Кроме того, образующиеся соединения *5a* и *5b* оказались неустойчивыми.

Для получения активированных эфиров *6a* и *6b* были использованы два подхода: ацилирование NHS хлорангидридами *5a* и *5b* и этерификация NHS по реакции с карбоксисодержащими производными *4a* и *4b* в присутствии гидрохлорида EDC. Процесс ацилирования хлорангидридами NHS протекал не селективно и с осмолением, реакция завершалась за 8 ч, выход активированных эфиров *6a* и *6b* не превышал 30 %.

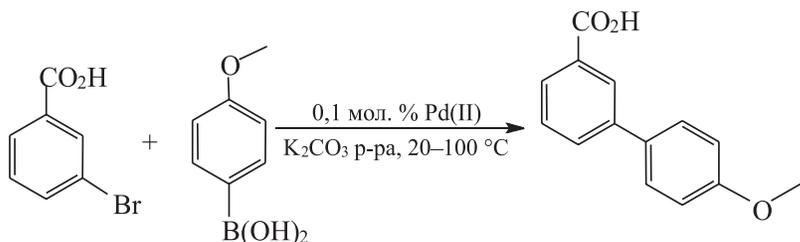
Второй подход оказался существенно эффективнее: реакция этерификации проходила за 6 ч, выход эфиров *6a* и *6b* – 80 и 61 % соответственно. Для активации процесса использовали 4-(N,N-диметиламино)пиридин [14]. Синтезированные 4-[(1,2-азол-3-ил)метиламино]-2,5-диоксопирролидин-1-ил бензоаты *6a* и *6b* представляют собой активированные эфиры, которые могут избирательно реагировать по аминогруппе субстратов, содержащих фрагменты NH_2 и OH с образованием соответствующих амидов [14].

Очевидно, что в конъюгатах полимеров с активированными эфирами остатки карбопроизводных азолов будут участвовать в комплексообразовании с Pd(II) , поэтому карбоновые кислоты *4a* и *4b* были испытаны нами в качестве потенциальных лигандов (L^1 , L^2) для получения комплексов Pd(II) . Синтез комплексов проводили в смеси метанола и ДМФА, в котором азолы *4a*, *4b* достаточно хорошо растворимы. При добавлении к 0,1 М раствору тетрахлорпалладата натрия в метаноле 0,1 М растворов *4a* (L^1) или *4b* (L^2) в ДМФА при соотношении $L : \text{Pd} = 1 : 1$ характерная темно-коричневая окраска Na_2PdCl_4 мгновенно переходит в красно-оранжевую и в реакционных смесях, по данным тонкослойной хроматографии, полностью исчезают исходные лиганды, что подтверждает образование комплексов. Для сравнения были полу-

чены также аналогичные комплексы палладия(II) с 1,2-азольными лигандами L^3 – (N-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метил]нафталин-1-амин) *7a* и L^4 – (N-[(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метил]-[1,1'-бифенил]-4-амин) *7b*, не содержащими карбоксильной группы. По данным элементного анализа полученные комплексы имеют состав $LPdCl_2$.

Полученные соединения *1b*, *2a* – *6a*, *2b* – *6b* были идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР 1H и ^{13}C спектров, в которых найдены сигналы соответствующих молекулярных фрагментов. ИК-спектры соединений записаны на ИК-Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet в таблетках с KBr. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 в $CDCl_3$ (*1b*, *2a*, *2b*, *3a*, *3b*, *5a*, *5b*) и $(CD_3)_2SO$ (*4a*, *4b*, *6a*, *6b*), химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов соответствующих дейтерированных растворителей. Элементный анализ комплексов Pd(II) проведен на CHNS-анализаторе Vario Micro cube. Содержание хлора определено классическим микроанализом модифицированным методом Прегля. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом тонкослойной хроматографии, которую осуществляли на пластинках Silufol UV-254, элюент – смесь гексана и диэтилового эфира в соотношении 2 : 1.

Для испытания комплексов $LPdCl_2$ в качестве катализаторов реакции Сузуки были использованы их растворы в равных объемах метанола и ДМФА ($0,05$ моль/ $дм^3$), взятые из реакционной смеси процесса синтеза. Исходя из стоящих перед нами задач по адаптации новых катализаторов к водным средам и разработке основ экологически безопасных процессов, при выборе растворителей для реакции мы ориентировались на воду или водно-спиртовые среды. В качестве модельной реакции Сузуки была выбрана реакция 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой:



Испытания проводили в смеси метанол : вода в объемном соотношении 1 : 1 при 20 и 75 °C или в воде при 35 и 100 °C в присутствии 0,1 мол. % комплексов палладия(II) и карбоната калия в качестве основания на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. Использовали соотношение ArBr (0,50 ммоль), Ar'B(OH)₂ (0,60 ммоль), K₂CO₃ (1,25 ммоль), по 2,5 см³ H₂O и MeOH (или 5 см³ H₂O).

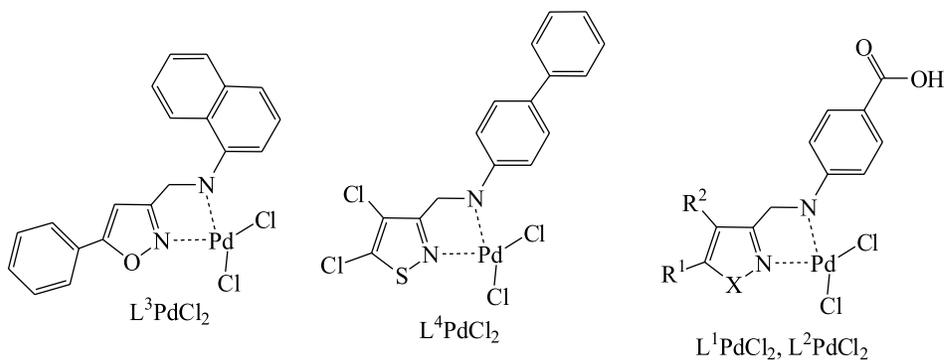
С целью получения аналитически чистых образцов продуктов реакции реакционную смесь после завершения реакции фильтровали для освобождения от незначительного количества палладиевой черни и продукта гомосочетания,

метанол отгоняли (регенерируется 92–96 % растворителя), затем прибавляли 10–15 %-ный водный раствор этилового спирта, нагревали до кипения и медленно подкисляли 10 %-ным раствором соляной кислоты при перемешивании. В результате получали мелкокристаллический хорошо фильтрующийся осадок бифенилкарбоновой кислоты, не требующий дополнительной очистки.

Критерием оценки каталитической активности новых комплексов палладия(II) служили время протекания реакций кросс-сочетания при разной температуре процесса, а также выходы образующихся продуктов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось, по данным элементного анализа, синтезированные комплексы имеют состав $LPdCl_2$, т. е. содержат один бидентатный лиганд, что дополнительно подтверждено нами квантово-химическими расчетами, позволившими также сделать предположение о структуре их молекул, поскольку монокристаллы для рентгено-структурного анализа получить не удалось. В результате расчетов полуэмпирическим методом ССП МО ЛКАО с использованием модельного Гамильтониана РМ6 с полной градиентной оптимизацией всех геометрических параметров молекул было установлено, что для комплексов с одним лигандом на поверхности потенциальной энергии наблюдается минимум, соответствующий оптимальной структуре молекул, тогда как для двухлигандных комплексов минимум на поверхности потенциальной энергии отсутствует, более того, в процессе расчета наблюдается распад комплекса на составляющие молекулы лигандов и $PdCl_2$. По аналогии с имеющимися данными для схожих структур [10–12] можно предположить, что лиганды в молекулах $LPdCl_2$ координируются с палладием по бидентатно-циклическому типу атомами азота гетероцикла и экзоциклической аминотетильной группы.



$X = O, R^1 = 4-MeC_6H_4,$
 $R^2 = H (L^1PdCl_2),$
 $X = S, R^1 = R^2 = Cl (L^2PdCl_2).$

Такая структура является предпочтительной и по данным квантово-химических расчетов оптимальной геометрии. Кроме того, в ИК-спектрах комплексов наблюдаются сдвиги полос поглощения, отвечающих колебаниям связей C=N и N–H, в длинноволновую область, что указывает на участие этих молекулярных фрагментов в комплексообразовании с атомом палладия.

Установлено, что все комплексы LPdCl₂ проявляют высокую каталитическую активность в широком интервале температур. Для сравнения в таблице представлены данные по катализу при наличии в растворе Na₂PdCl₄ в отсутствие азольных лигандов. Из полученных данных следует, что при введении в молекулу изотиазольного лиганда карбоксильной группы каталитическая активность комплексов заметно возрастает и целевая 4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота образуется с количественным выходом за 3–5 мин (см. таблицу, опыты 4, 5 и 8, 9). Следует также отметить, что во всех реакциях образуется небольшое количество продукта гомосочетания арилборной кислоты – 4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (1–2 %), однако вклад этого процесса незначителен. Кроме того, важной характеристикой каталитических процессов кросс-сочетания с использованием новых каталитических систем является крайне низкое содержание коллоидного (наноразмерного) палладия в растворе и продуктах реакций, который легко отделяется от продуктов реакции.

Данные по испытанию комплексов палладия LPdCl₂ в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой

Опыт	Комплекс Pd(II)	T, °C	Время, мин	Выход, %
1	L ¹ PdCl ₂	20	30	85
2	L ¹ PdCl ₂	35	5	94
3	L ¹ PdCl ₂	100	10	93
4	L ² PdCl ₂	35	5	100
5	L ² PdCl ₂	100	3	100
6	L ³ PdCl ₂	20	30	88
7	L ³ PdCl ₂	75	5	98
8	L ⁴ PdCl ₂	20	30	42
9	L ⁴ PdCl ₂	100	30	100
10	Na ₂ PdCl ₄	20	10	89
			240	92
11	Na ₂ PdCl ₄	100	5	99

Высокая каталитическая активность азольных комплексов палладия, количественные выходы, использование воды или смеси вода – метанол в качестве растворителей позволили максимально интенсифицировать процесс кросс-сочетания, проводить его с высокой скоростью, с высокими выходами целевых продуктов и сделать экологически безопасным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами разработаны методы направленной функционализации изоксазолов и изотиазолов на основе соответствующих доступных 1,2-азол-3-карбальдегидов, получаемых в свою очередь путем последовательных превращений трихлорэтилена. Полученные активированные эфиры 4-[(1,2-азол-3-ил)-метил]аминобензойных кислот и их предшественники могут быть использованы для синтеза конъюгатов с полимерами, содержащими аминогруппы, и создания, палладиевых комплексов и катализаторов на полимерных матрицах.

Показано, что комплексы палладия(II) с 4-[(изоксазол)изотиазол-3-ил]метил}аминобензойными кислотами являются эффективными катализаторами реакции Сузуки в водных средах. В разработанных условиях реакции протекают с практически количественными выходами, что позволяет упростить процедуру выделения целевых продуктов кросс-сочетания, которые, как правило, не требуют дополнительной очистки. Важной характеристикой процессов кросс-сочетания, катализируемых новыми комплексами палладия(II), является образование крайне незначительного количества палладиевой черни, что особенно важно при получении медицинских субстанций. Для лекарственных препаратов применяются очень строгие требования к чистоте составляющих субстанций и содержанию остаточных количеств переходных металлов, очистка от которых представляет сложную задачу.

В препаративном отношении процессы кросс-сочетания с использованием новых комплексов палладия(II) достаточно просты и легко масштабируемы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 14-08-90012-Бел_а и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант Х14Р-003.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Schultz D. M., Wolfe J. P.* Recent Developments in Palladium-Catalyzed Alkene Aminoarylation Reactions for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles // *Synthesis*. 2012. Vol. 44, № 3. P. 351–362.
2. *Kazumi O., Howard A.* Palladium-Catalyzed Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-5H-2-benzazepin-5-ones // *Synlett*. 2012. Vol. 23, № 17. P. 2531–2534.
3. *Majumdar K. C., Sinha B.* Palladium-Mediated Total Synthesis of Bioactive Natural Products // *Synthesis*. 2013. Vol. 45, № 10. P. 1271–1299.
4. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* / ed. E-i. Negishi. N. Y.: John Wiley and Sons, 2002. Vol. 1. P. 1051–1096.
5. *Baltus Ch. B., Press N. J., Spencer J.* Microwave-Mediated Suzuki–Miyaura Cross-Couplings of Thioether- and ortho-Substituted Methylphenylboronic Acid Esters // *Synlett*. 2012. Vol. 23, № 17. P. 2477–2480.
6. *Taylor B. L. H., Jarvo E. R.* Construction of Enantioenriched Tertiary Stereogenic Centers by Nickel- and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Alkyl Electrophiles // *Synlett*. 2011. Vol. 22, № 19. P. 2761–2766.

7. *Mi X., Huang M., Feng Y., Wu Y.* Discovery of A Novel Palladium Catalyst for the Preparation of Enynes with a Copper- and Ligand-Free Sonogashira Reaction // *Synlett*. 2012. Vol. 23, № 8. P. 1257–1261.

8. *Glasspool B. W., Oderinde M. S., Moore B. D.* [et al.]. Highly Chemoselective and Enantiospecific Suzuki–Miyaura Cross-Couplings of Benzylic Organoboron Esters // *Synthesis*. 2013. Vol. 45, № 13. P. 1759–1764.

9. *Potkin V. I., Bumagin N. A., Petkevich S. K.* [et al.]. 5-(p-Tolyl)isoxazol-3-amine-Palladium(II) Complex: Preparation, Structure, and Catalytic Application in the Suzuki–Miyaura Reaction in Water // *Synthesis*. 2012. № 1. P. 151–157.

10. *Bumagin N. A., Petkevitch S. K., Kletskov A. V.* [et al.]. Isoxazol-3-yl(Isothiazol-3-yl)-1,2,4-Triazoles, Tetrazoles, and -1,3,4-Oxadiazoles: Synthesis, Palladium Complexes, and Catalytic Applications // *Chem. Het. Comp.* 2014. Vol. 49, № 10, P. 1515–1529.

11. *Поткин В. И., Бумагин Н. А., Зеленковский В. М.* [и др.]. Оксимы 5-(нафт-1-ил)- и 5-[(1,1'-бифенил)-4-ил]-изоксазол-3-карбальдегидов: синтез, комплексы с палладием, применение в катализе // *ЖОХ*. 2014. Т. 84, № 9. С. 1546–1556.

12. *Поткин В. И., Бумагин Н. А.* Золь-гель активация азол-триазольных комплексов палладия(II) в реакции Сузуки // *Докл. НАН Беларуси*. 2013. Т. 57, № 6. С. 64–70.

13. *Поткин В. И., Петкевич С. К., Клецков А. В.* [и др.]. Синтез функционально-замещенных гидроксипроизводных изоксазолов и изотиазолов // *ЖОХ*. 2013. Т. 49, № 10. С. 1543–1553.

14. *Skotnicki J. S., Kearney R. M., Smith A. L.* Synthesis of secorapamycin esters and amides // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35, № 2. P. 197–200.

Поступила в редакцию 10.12.2014