

УДК 542.971.2+547.259.8+547.539.1

ОКСИМАТНЫЙ ПАЛЛАДАЦИКЛ – ЭФФЕКТИВНЫЙ (ПРЕД)КАТАЛИЗАТОР ПОЛУЧЕНИЯ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ БИАРИЛОВ РЕАКЦИЕЙ СУЗУКИ-МИЯРУЫ

М. П. Тимеркаева

*Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Российская
Федерация, 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д.28, стр.1
Факс: (499) 135 5085. E-mail: rculakowa@yandex.ru*

Аннотация: Изучена каталитическая активность алифатического оксиматного палладацикла на основе *трет*-бутилфенил оксима в реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Показано, что комплекс эффективно катализирует реакцию как модельных арилбромидов с фенилбороновой кислотой (0.01 мол% [Pd], 35 мин, H₂O, 100 °С, конверсия >94%), так и синтез CF₃-замещенных биариллов с использованием дезактивированной 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты. В последнем случае для субстратов с электронодонорными заместителями увеличение времени реакции с 2 до 5 часов позволило повысить конверсию с 44-47% до 95-96%. Кроме того, с помощью (пред)катализатора в мягких условиях (MeOH, 25 °С, 1 ч) с выходом 89% получен структурный аналог противовоспалительного препарата дифлунизала, содержащий альдегидную группу.

Ключевые слова: CF₃-содержащие биариллы, оксиматный C,N-палладацикл, гомогенный катализ, кросс-сочетание Сузуки-Мияуры.

Введение

Фторсодержащие органические соединения занимают одно из важных мест в современной медицинской химии. Внедрение атомов фтора или фторированных заместителей в молекулу заметно влияет на её свойства за счёт повышения липофильности и метаболической стабильности без существенного изменения стерического профиля [1].

Палладий-катализируемое кросс-сочетание Сузуки-Мияуры является одним из простых, высокоэффективных и практичных способов получения биариллов, в том числе фторсодержащих [2,3]. На Рисунке 1 представлены некоторые лекарственные препараты, имеющие атом фтора в своем составе, которые синтезируют с помощью данной реакции.

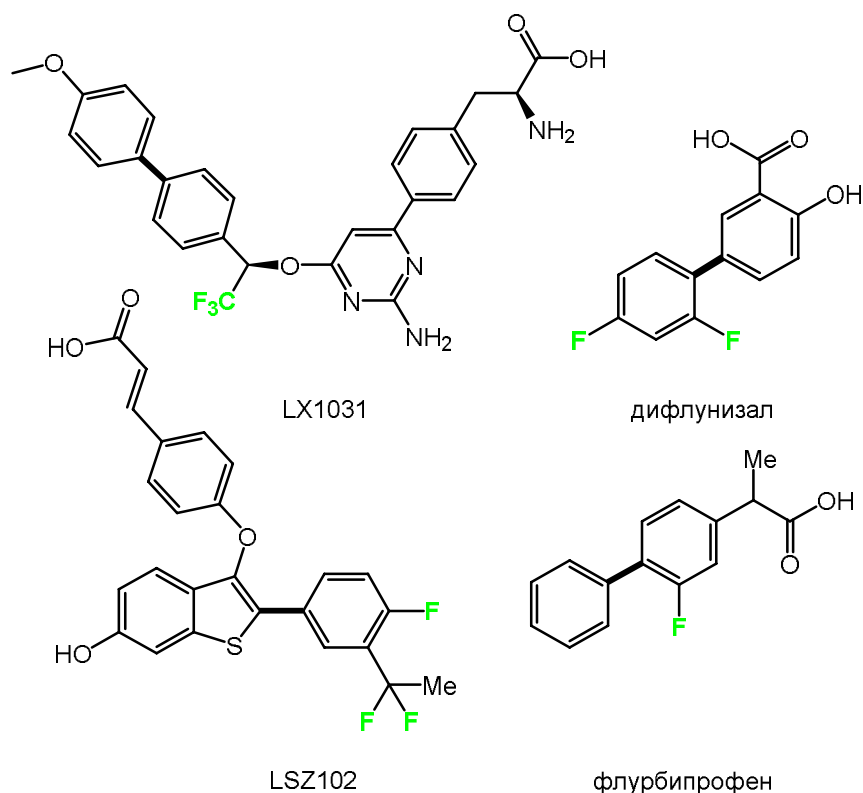


Рисунок 1. Фторсодержащие лекарственные препараты, получаемые с помощью реакции Сузуки-Мияуры.

орто-Палладированные оксиматные палладациклы известны как эффективные (пред)катализаторы реакции Сузуки-Мияуры [4,5], однако их алифатические аналоги, такие как, например, комплекс **1**, в этом качестве ранее не тестировались (Рисунок 2).

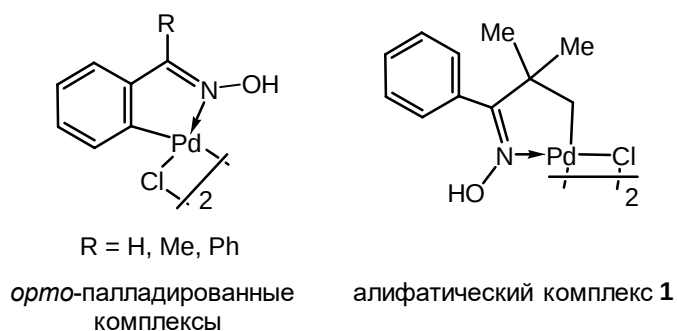


Рисунок 2. Известные оксиматные палладациклы.

Обсуждение результатов

Целью данной работы были синтез алифатического палладацикла **1** на основе *трет*-бутилфенил оксима и изучение его каталитической активности в кросс-сочетании по Сузуки-Мияуры арилгалогенидов с фторсодержащими арилбороновыми кислотами.

Димерный оксиматный палладацикл **1** был получен по описанной методике [6] палладированием *трет*-бутилфенил оксима **2** под действием Li_2PdCl_4 (Схема 1). Следует

отметить, что активация связи C—H в данном случае происходит региоспецифично по одной из метильных групп *трет*-бутильного заместителя, *орто*-положение фенильного кольца при этом не затрагивается.

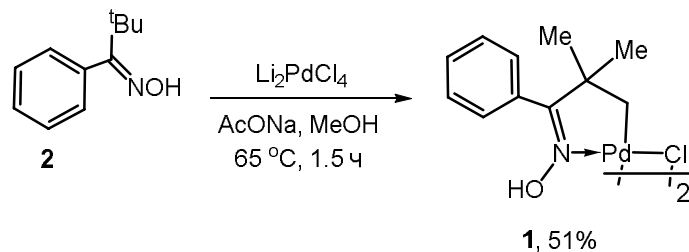


Схема 1. Получение палладацикла **1**.

Предварительно, активность комплекса **1** в качестве (пред)катализатора была оценена в реакции Сузуки-Мияуры $\text{PhB}(\text{OH})_2$ с 4-броманизолом и 4-бромацетофеноном с электронодонорной и электроноакцепторной группами, соответственно (Схема 2).

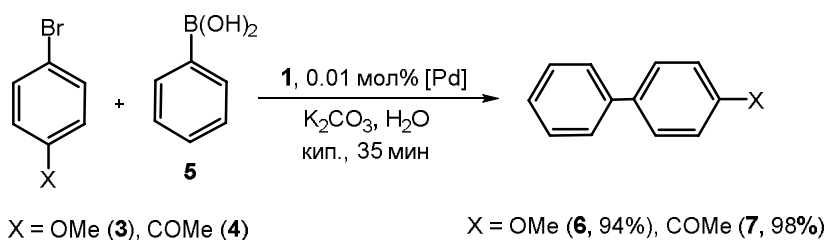


Схема 2. Катализ реакции Сузуки-Мияуры палладациклом **1**.

Алифатический оксиматный комплекс **1** в довольно низкой загрузке (0.01 мол% [Pd]) эффективно катализировал реакцию с обоими субстратами в воде за короткое время (35 мин). Таким образом, каталитическая активность данного палладацикла в реакции Сузуки-Мияуры сопоставима с таковой для известных *орто*-палладированных оксиматных комплексов [7].

На следующем этапе работы мы оценили каталитическую активность палладацикла **1** в кросс-сочетании Сузуки-Мияуры серии арилбромидов с дезактивированной CF_3 -замещенной арилбороновой кислотой.

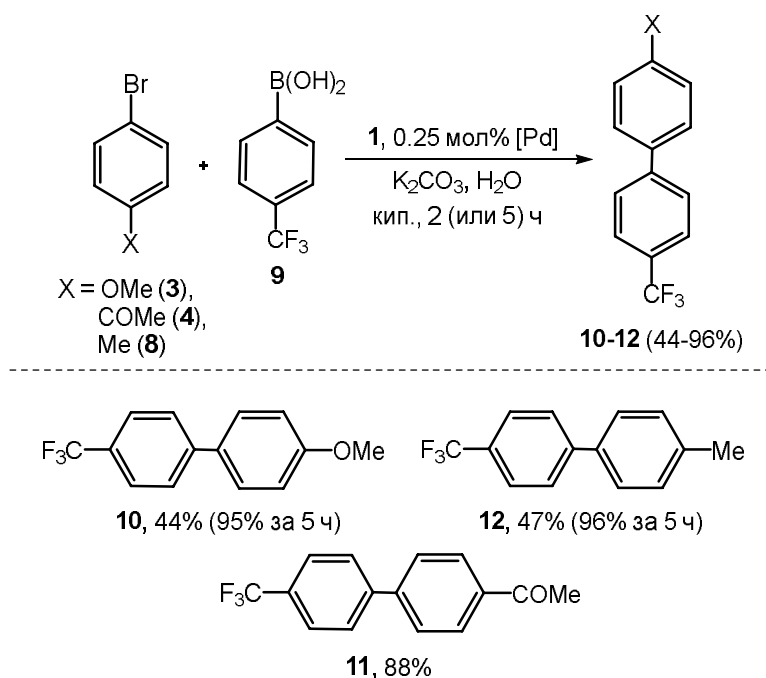


Схема 3. Катализ реакции Сузуки-Мияуры палладациклом **1** для получения CF_3 -замещенных биариллов.

В случае активированного бромида **4** с электроакцепторной группой конверсия в целевой биарил **11** составила 88%, однако при переходе к субстратам **3** и **8** с электронодонорными заместителями конверсия снизилась до 44% и 47%, соответственно (Схема 3). Значительно улучшить результат удалось путём увеличения длительности реакции с 2 до 5 часов (95% и 96%).

Дифлунизал – хорошо известный препарат для лечения ревматоидного артрита, остеоартрита, первичной дисменореи и амилоидоза сердца из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [8]. Его структурный аналог **15** с альдегидной группой был получен нами с выходом 89% в мягких условиях (Схема 4).

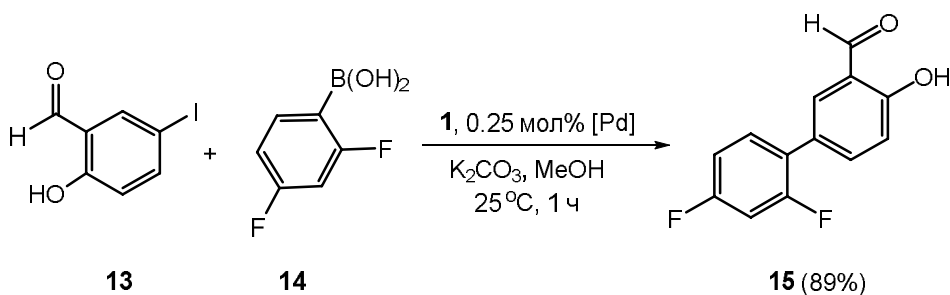


Схема 4. Получение аналога противовоспалительного средства дифлунизал.

Выводы

Таким образом, алифатический димерный палладацикл **1** на основе *трет*-бутилфенил оксима показал высокую каталитическую активность в синтезе фторсодержащих биариллов по

реакции Сузуки-Мияуры. Кроме того, показано, что данный комплекс подходит и для получения более сложных биологически ориентированных структур, например, аналога дифлунизала.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F записаны в CDCl_3 на приборе Bruker Avance 300 с рабочими частотами 300 и 282 МГц, соответственно. Химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.), константы спин-спинового взаимодействия – в Гц. Все реакции проводили без предохранения от света, влаги и воздуха. Контроль протекания реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах фирмы «Merck» (силикагель 60 F254, 0.25 мм).

Синтез палладацикла 1

Смесь оксима пивалофенона **2** (1 экв., 0.050 г, 0.282 ммоль), Li_2PdCl_4 (1 экв., 0.0740 г, 0.282 ммоль), $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1 экв., 0.0384 г, 0.282 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником на воздухе в течение 1.5 ч. Затем реакционную массу досуха упаривали. После очистки на сухой колонке (SiO_2 , $h = 3.5$ см, $d = 2.5$ см; элюент – дихлорметан) получали димерный комплекс в виде кремового порошка с выходом 51% (0.0457 г, 0.072 ммоль). ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 8.14 (с, 1H), 7.51-7.40 (м, 3H), 7.30-7.19 (м, 2H), 2.05 (с, 2H), 1.21 (с, 6H).

Общая методика реакции Сузуки-Мияуры

Смесь арилбромиды (1 экв.), 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты **9** (1.5 экв.), K_2CO_3 (5 экв.) и палладацикла **1** (0.01 или 0.25 мол% $[\text{Pd}]$) в H_2O (2 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником на воздухе в течение указанного времени. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл). Объединенные органические фракции высушивали над MgSO_4 и упаривали досуха. Образцы растворяли в CDCl_3 и переносили в ЯМР-ампулы. Конверсию определяли методом ЯМР ^1H спектроскопии. Выделение индивидуальных продуктов осуществлялось хроматографией на сухой колонке (SiO_2 , $h = 3.5$ см, $d = 2.5$ см; элюент – гексан/дихлорметан, градиент от 10:1 до 1:1).

4-Метил-4'-(трифторметил)бифенил 12:

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 7.69 (с, 4H), 7.51 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.29 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.42 (с, 3H).

ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3) δ -62.36.

4-Метокси-4'-(трифторметил)бифенил 10:

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 7.66 (с, 4H), 7.55 (д, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.01 (д, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.87 (с, 3H).

ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3) δ -62.14.

4-Ацетил-4'-(трифтор-метил)бифенил 11:

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.73 (с, 4H), 7.69 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 2.65 (с, 3H).

ЯМР ^{19}F (282 МГц, CDCl_3) δ -65.7.

Синтез 5-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксибензальдегида 15

Смесь 2-гидрокси-5-йодбензальдегида **13** (1 экв., 0.0265 г, 0.107 ммоль), 2,4-дифторфенилбороновой кислоты **14** (1.5 экв., 0.0253 г, 0.160 ммоль), K_2CO_3 (5 экв., 0.0739 г, 0.535 ммоль) и палладацикла **1** (0.25 мол% [Pd], 0.000085 г, 0.000134 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре на воздухе в течение 1 ч. Затем реакционную массу подкисляли 10%-ной соляной кислотой до красного цвета лакмусовой бумаги и экстрагировали дихлорметаном (3 $\times$ 5 мл). Объединенные органические фракции сушили над MgSO_4 и упаривали досуха, получая 0.025 г (89%, 0.0952 ммоль) белого твердого порошка.

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ 11.06 (с, 1H), 9.95 (с, 1H), 7.76-7.60 (м, 2H), 7.39 (м, 1H), 7.08 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.03-6.88 (м, 2H).

Благодарности

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-03-2026-024) с использованием исследовательского оборудования Центра изучения молекулярного состава ИНЭОС РАН.

Список литературы

1. E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. Journal of Medicinal Chemistry, **2015**, 58, 8315-8359. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
2. M. J. Buskes, M.-J. Blanco. Impact of Cross-Coupling Reactions in Drug Discovery and Development. Molecules, **2020**, 25, 3493. DOI: 10.3390/molecules25153493

3. M. Farha, A. R. Akbarzadeh, M. Rabbani, A. M. Ghadiri. A retrospective-prospective review of Suzuki-Miyaura reaction: From cross-coupling reaction to pharmaceutical industry applications. *Polyhedron*, **2022**, 227, 116124. DOI: 10.1016/j.poly.2022.116124
4. C. Najera. Oxime-Derived Palladacycles: Applications in Catalysis. *ChemCatChem*, **2016**, 8, 1865-1881. DOI: 10.1002/cctc.201600035
5. M. P. Timerkaeva, O. N. Gorunova. Catalytic activity of C,N-palladacycles in the Suzuki-Miyaura reaction. *ИИЭОС OPEN*, **2024**, 6, 126-137. DOI: 10.32931/io2321r
6. A. G. Constable, W. S. McDonald, L. C. Sawkins, B. L. Shaw. Transitionmetal-Carbon Bonds. Part 45.' Attempts to Cyclopalladate Some Aliphatic Oximes, *NN*- Dimethylhydrazones, Ketazines, and Oxime *O*-Allyl Ethers. Crystal Structures of $[\text{Pd}_2(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{Pd}(\text{CH}_2\text{C}(=\text{NNMe}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{acac})]$. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1980**, 1992-2000. DOI: 10.1039/DT9800001992
7. L. Botella, C. Najera. Cross-coupling reactions with boronic acids in water catalysed by oxime-derived palladacycles. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 663, 46-57. DOI: 10.1016/S0022-328X(02)01727-8
8. P. Snetkov, S. Morozkina, R. Olekhnovich, M. Uspenskaya. Diflunisal Targeted Delivery Systems: A Review, *Materials*, **2021**, 14, 6687. DOI: 10.3390/ma14216687