

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ № 2 2015
СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК

УДК 547.786.1+547.788+641.183

А. В. КЛЕЦКОВ¹, Н. А. БУМАГИН², С. К. ПЕТКЕВИЧ¹, Т. Д. ЗВЕРЕВА¹,
Н. А. ЖУКОВСКАЯ¹, П. В. КУРМАН³, В. И. ПОТКИН¹ЗАМЕЩЕННЫЕ N-[ИЗОКСАЗОЛ(ИЗОТИАЗОЛ)-3-ИЛ(МЕТИЛЕН)МЕТИЛ]
АРИЛАМИНЫ: СИНТЕЗ, КОМПЛЕКСЫ С ПАЛЛАДИЕМ И ИХ КАТАЛИТИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ В ВОДНЫХ СРЕДАХ¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
²МГУ им. М. В. Ломоносова, химический факультет, Москва,
³Институт биоорганической химии НАН Беларуси

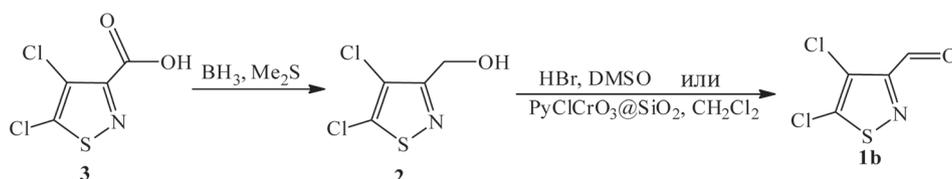
(Поступила в редакцию 03.03.2015)

Комплексы палладия являются эффективными катализаторами процессов образования связи углерод–углерод и углерод–гетероатом в реакциях кросс-сочетания и широко используются в органическом синтезе для получения полифункциональных биариллов, арилированных олефинов, ацетиленов и их гетероциклических аналогов [1–3]. Соединения этого типа являются структурными фрагментами современных лекарственных субстанций, входят в состав жидкокристаллических композиций, применяются для разработки люминофоров и красителей.

Эффективность катализатора в существенной степени определяется лигандным окружением атома палладия в комплексе, функциональностью лигандов и структурой координационной сферы. К настоящему времени были использованы различные типы лигандов в палладиевых комплексных катализаторах, однако производные 1,2-азолов в этом ряду представлены мало, а изотиазольные лиганды, помимо наших работ, вообще не изучались [4,5].

Цель наших исследований – получение и оценка каталитической активности новых комплексов Pd(II) с направленно функционализированными изоксазольными и изотиазольными лигандами, содержащими бифенильный или нафтильный ароматические фрагменты. В качестве таких лигандов нами были выбраны азометины 5-фенилизоксазол(4,5-дихлоризотиазол)-3-карбальдегидов и соответствующие амины, содержащие, наряду с электроноакцепторным азольным кольцом, электронодонорный атом азота азометиновой или аминокгруппы. Согласно данным предварительно выполненных квантово-химических расчетов методом DFT B3LYP/6-31G(d) с использованием программного пакета GAMESS [6] на примере молекулы (*E*)-N-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метилена]нафталин-1-амин установлено, что гетероциклический фрагмент в целом несет частичный отрицательный, а азометиновая и ароматические группы – частичный положительный заряды. Предполагалось, что наличие двух противоположных по природе координационных центров в составе лиганда позволит стабилизировать палладий в разных степенях окисления и избежать преждевременного образования Pd-черни и дезактивации катализатора в ходе каталитического цикла. Введение в молекулы лигандов нафтильных и 4-бифенильных заместителей будет способствовать, по нашему предположению, более прочному нековалентному связыванию лигандов с поверхностью полимерных носителей при гетерогенизации за счет π-π стекинга. Кроме того, возможна функционализация N-арильного фрагмента лиганда реакционноспособными заместителями, например COOH группой, что позволит осуществить прочную ковалентную иммобилизацию на реакционноспособные полимеры с активными N,O-центрами.

В качестве исходных соединений были выбраны 5-фенилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегиды **1a,b**, легко получаемые путем последовательных превращений трихлорэтилена. Синтез изоксазолилкарбальдегида **1a** описан нами ранее [7]. Изотиазолилкарбальдегид **1b** получали окислением (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2** – продукта восстановления 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **3** диметилсульфидным комплексом борана [7]. Нами были апробированы два подхода к окислению дихлоризотиазолилметанола **2** с использованием различных окислителей [8,9]. Действие пиридинийхлорхромата, нанесенного на силикагель, в среде хлористого метилена приводило к альдегиду **1b** с выходом 57%. Второй подход, включающий окисление спирта **2** концентрированной бромистоводородной кислотой в ДМСО, представляется предпочтительным, поскольку выход целевого альдегида **1b** существенно выше и составляет 77%.



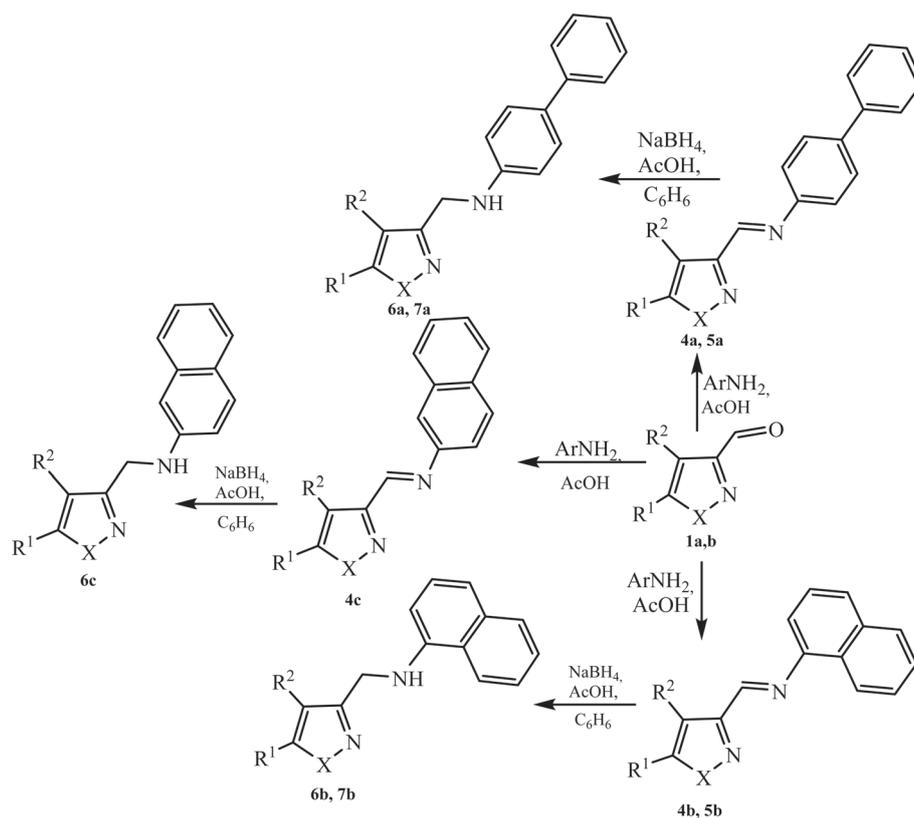
Образование альдегида **1b** подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектров. В ИК-спектре полученного альдегида присутствует интенсивная полоса колебаний связи C=O с частотой 1714 см⁻¹, которая отсутствует в ИК-спектре исходного соединения **2**. В спектре ЯМР ¹H альдегидной группы отвечает синглет с δ 9.96 м.д., а в спектре ЯМР ¹³C – сигнал при 183.57 м.д.

Конденсацией 5-фенилизоксазол-3-карбальдегида **1a** с 4-аминобифенилом, 1- и 2-нафтиламинами в метаноле в присутствии ледяной уксусной кислоты с выходами 78–86% были получены соответствующие азометины **4a-c**. Азометины изотиазольного ряда **5a,b** синтезировали с выходом 85% аналогичным путем, взаимодействием изотиазолилкарбальдегида **1b** с 4-аминобифенилом и 1-нафтиламином, но уксусную кислоту добавляли в каталитических количествах (1–2 капли). Полученные азометины действием триацетоксиборгидрида натрия далее были восстановлены в амины **6a-c** и **7a,b** с выходами 76–95%.

Азометины **4,5** и амины **6,7** идентифицированы на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектрах азометинов **4,5** колебания сопряженных C=C и C=N связей проявляются в виде серии полос поглощения в интервале 1493–1645 см⁻¹, колебаниям связей N–H аминогрупп аминов **6,7** соответствуют уширенные полосы поглощения с частотами 3338–3446 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **4,5** азометиновый фрагмент CH=N проявляется в виде синглета с δ 8.67–8.80 м.д., отсутствующего в спектрах аминов **6,7**, для которых наблюдаются уширенные синглеты аминогрупп в области 4.51–6.48 м.д. и синглеты экзоциклического фрагмента CH₂ с химическими сдвигами 4.4–4.64 м.д. В масс-спектрах азометинов **4,5** зафиксированы пики молекулярных ионов. Соотношение интенсивностей изотопных пиков для производных 4,5-дихлоризотиазола (**5a,b**) 100 : 65 : 1.1 подтверждает наличие двух атомов хлора в молекулах [10]. В масс-спектрах аминов **6,7** отсутствуют пики молекулярных ионов и наблюдаются группы пиков осколочных ионов, образующихся в ходе фрагментации под действием электронного удара.

Из анализа спектральных данных следует, что азометины **4,5** образуются в одной изомерной форме. В их спектрах ЯМР ¹H значения химических сдвигов метиновых протонов азометинового фрагмента 8.67–8.80 м.д. свидетельствуют в пользу реализации *E*-конфигурации, поскольку в спектрах *Z*-изомеров ряда аналогичных веществ они сдвинуты в более сильное поле, и *E*-конфигурация азометинов, как правило, предпочтительнее [11,12]. Кроме того, нами были выполнены квантово-химические расчеты полной энергии молекул *E*- и *Z*-изомеров с оптимизацией всех геометрических параметров в рамках метода DFT B3LYP/6-31G(d) (программный пакет GAMESS [6]), которые подтвердили сделанные предположения. Как следует из полученных значений, полная энергия молекул *E*-изомеров на 15,5–30,4 кДж/моль меньше, чем *Z*-изомеров (табл. 1), т. е. *E*-конфигурация энергетически более предпочтительна.



$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$ (**1a**, **4a-c**, **6a-c**), $R^1 = R^2 = \text{Cl}$ (**1b**, **5a,b**, **7a,b**);
 $X = \text{O}$ (**1a**, **4a-c**, **6a-c**), S (**1b**, **5a,b**, **7a,b**); $\text{Ar} = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$, 1-Naph, 2-Naph

Таблица 1. Разница значений полных энергий E- и Z-изомеров ($\Delta E_{E/Z}$) азометинов **4a-c** и **5a,b**, кДж/моль

Азометин	4a	4b	4c	5a	5b
$\Delta E_{E/Z}$	-15,53	-16,84	-17,88	-20,03	-30,42

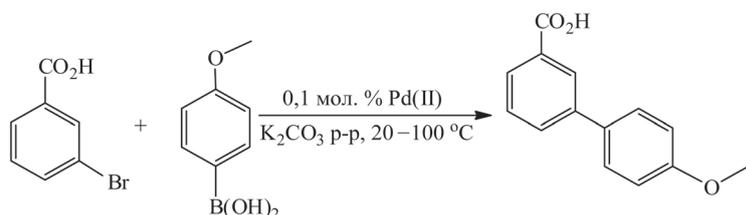
Представители синтезированных производных изоксазолов и изотиазолов далее были использованы в качестве лигандов L^1 , L^2 (азометины **4b**, **5a** соответственно) и L^3 , L^4 (амины **6b**, **7a**) для получения комплексов палладия(II) по реакции с тетрахлорпалладатом натрия. Комплексы состава LPdCl_2 образовывались при взаимодействии эквимольных количеств тетрахлорпалладата натрия и лигандов L в метаноле при 20°C. Характерная темно-коричневая окраска реакционной смеси, обусловленная Na_2PdCl_4 , при смешении реагентов мгновенно переходит в желто-красную и наблюдается выпадение кирпично-красного осадка. По данным тонкослойной хроматографии через 5–10 мин в смеси полностью отсутствуют исходные лиганды.

Полученные палладиевые комплексы $L^1\text{PdCl}_2 - L^4\text{PdCl}_2$ идентифицированы на основании данных элементного анализа и ИК-спектров, в которых присутствуют характеристические полосы колебаний связей $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{C}$ 1,2-азольных гетероциклов и соответствующих экзоциклических фрагментов. Комплексы не растворимы в органических растворителях и в воде, что не позволило нам записать ЯМР-спектры и вырастить монокристаллы для рентгеноструктурного анализа. Предположение об их строении сделано по аналогии с ранее полученными комплексами палладия с оксимными лигандами изоксазольного ряда [13], а также из сопоставления ИК-спектров лигандов и соответствующих комплексов. Мы предполагаем, что изоксазольные и изотиазольные лиганды координируются к палладию по бидентатно-циклическому типу атомами азота гетероцикла и экзоциклической имино- или аминогруппы с образованием пятичленных металлоциклов. Подтверждением этому служат наблюдаемые в ИК-спектрах комплексов Pd(II) существенные изменения положения и интенсивности полос поглощения, соответствующих колебаниям связей в гетероциклах и экзоциклической $\text{C}=\text{N}$ связи комплексов азометинов

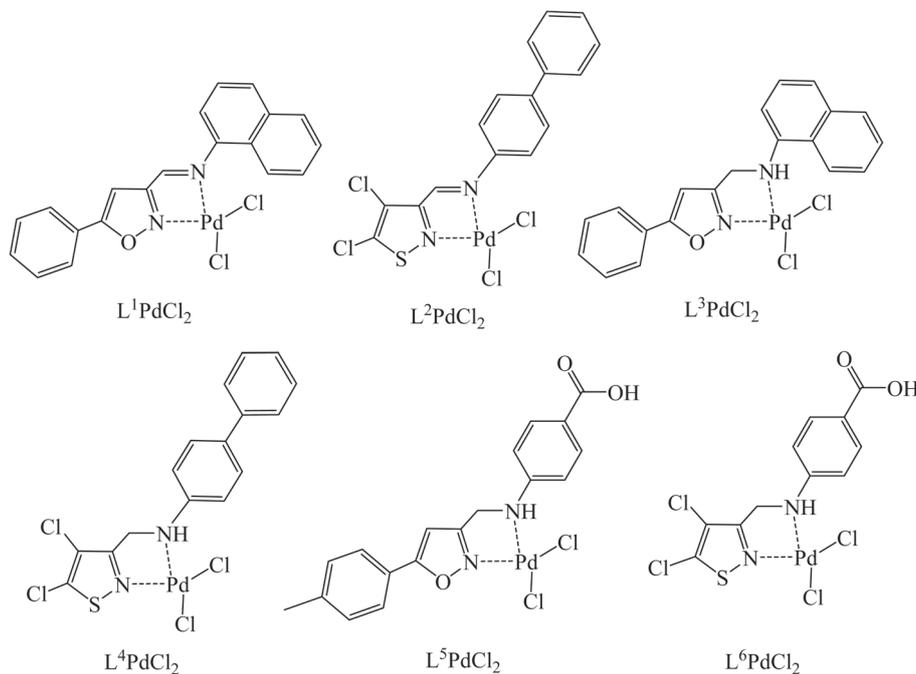
L^1PdCl_2 , L^2PdCl_2 в области $1450-1650\text{ см}^{-1}$, а также связей N–H в интервале $3250-3550\text{ см}^{-1}$ для комплексов с аминами L^3PdCl_2 , L^4PdCl_2 в сравнении со спектрами соответствующих лигандов. Это указывает на участие гетероцикла и экзоциклических фрагментов (C=N/C–NH) в координации с палладием. Положение полос поглощения C=C связей ароматических остатков и C–H связей алифатических группировок, непосредственно не участвующих в координации, изменяются незначительно.

Квантово-химические расчеты в рамках метода DFT, уровень теории B3LYP/6-31+G*/LANL2TZ(f) ECP(Pd) [14,15] с полной градиентной оптимизацией всех геометрических параметров молекул комплексов приводят к минимуму на поверхности потенциальной энергии, который соответствует структуре с бидентатной координацией лиганда и согласуются с выводами из анализа ИК-спектров.

Синтезированные комплексы были испытаны в качестве катализаторов реакции Сузуки. При ультразвуковом облучении получены их устойчивые 0,005 М суспензии в метаноле. Исходя из стоящих перед нами задач по адаптации новых катализаторов к водным средам и разработке основ экологически безопасных процессов, при выборе растворителей для проведения реакций мы ориентировались на воду или водно-спиртовые среды. В качестве модельной реакции Сузуки была выбрана реакция склонной к протодоборированию 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой.



Для сравнения каталитической активности были использованы данные для 1,2-азольных комплексов палладия(II), L^5PdCl_2 и L^6PdCl_2 , содержащих карбоксильную группу в ароматическом остатке аминокфрагментов [16].



Испытания проводили в 50%-ном водном метаноле при 20 и 75 °С или в воде при 100 °С в присутствии 0,1 мол.% комплексов палладия и карбоната калия в качестве основания. Все изученные реакции осуществляли на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. При внесении катализатора в реакционную смесь уже при комнатной температуре через 2–3 мин наблюдалось полное растворение суспензий с видимым изменением исходного цвета комплексов и реакции осуществ-

влялись в гомогенных условиях. Результаты испытания каталитической активности комплексов представлены в табл. 2.

Как следует из полученных данных, все новые комплексы $L^1PdCl_2 - L^4PdCl_2$ при повышенной температуре (75 или 100 °С) проявляют высокую каталитическую активность. Реакции завершаются с образованием целевой 4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты с выходом 96–100% (табл. 2, опыты 2, 4, 6 и 8) и до окончания реакций ни в одном случае не наблюдалось образования палладиевой черни.

Таблица 2. Данные по испытанию комплексов $L^1PdCl_2 - L^6PdCl_2$ в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой^а

Номер опыта	Комплекс Pd(II)	T^b , °С	Время, мин	Выход ^{в,г} , %
1	L^1PdCl_2	20	30	92
2	L^1PdCl_2	75	5	100
3	L^2PdCl_2	20	30	67
4	L^2PdCl_2	75	20	96
5	L^3PdCl_2	20	30	88
6	L^3PdCl_2	75	5	98
7	L^4PdCl_2	20	30	42
8	L^4PdCl_2	100	30	100
9	L^5PdCl_2	20	30	85
10	L^5PdCl_2	100	10	93
11	L^6PdCl_2	35	5	100
12	L^6PdCl_2	100	3	100
13	Na_2PdCl_4	20	10	89
			240	92
14	Na_2PdCl_4	100	5	99

Примечание. ^аAgBr (0,50 ммоль), Ar'B(OH)₂ (0,60 ммоль), K₂CO₃ (1,25 ммоль), по 2,5 мл H₂O и MeOH (или 5 мл H₂O).

^бУказаны данные при 20 и 75 °С в водном метаноле, при 100 °С в воде.

^вВыход по данным спектров ЯМР ¹H относительно 0,5 ммоль тетрахлорэтана.

^гНаблюдалось образование 4,4'-диметокси-1,1'-бифенила в следовых количествах.

Отсутствие палладиевой черни по ходу реакции свидетельствует о правильности сделанного предположения о возможности стабилизации Pd(0) изоксазольными и изотиазольными лигандами. После окончания реакции происходило осаждение Pd черни, поэтому за ходом реакций легко следить визуально. Анализ реакционных смесей методом ТСХ в момент выделения черни всегда показывал отсутствие арилгалогенида. Сам раствор при этом оставался практически бесцветным, что косвенно свидетельствует о низком содержании коллоидного (наноразмерного) палладия в растворе и продуктах реакций. Палладиевая чернь легко отделяется от продуктов реакции простым фильтрованием или центрифугированием. Следует подчеркнуть, что количество палладия в целевых соединениях, особенно если они используются для получения лекарственных препаратов, не должно превышать 10 м.д.

Активность комплексов L^1PdCl_2 и L^3PdCl_2 оказалась достаточно высокой, чтобы в среде 50%-ного водного метанола реакция протекала с заметной скоростью и высоким выходом даже при комнатной температуре (опыты 1 и 5). В сравнительном эксперименте при катализе 0,1 мол.% Na_2PdCl_4 сразу после прибавления катализатора реакционная смесь окрашивается в темный цвет и через 5 мин наблюдается образование палладиевой черни. Выход продукта сочетания через 10 мин составил 89% (опыт 13). После образования черни реакция практически затормозилась, и за 4 ч выход увеличился лишь до 92%. При температуре кипения продукт кросс-сочетания образуется с количественным выходом в течение 5 мин (опыт 14). Следует также отметить, что

во всех реакциях образуется небольшое количество продукта гомосочетания арилборной кислоты – 4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (1–2%). Поскольку реакции проводятся в отсутствие инертной атмосферы, наиболее вероятно, что побочный продукт образуется в результате окисления исходной арилборной кислоты кислородом воздуха при катализе палладием, однако вклад этого процесса незначителен. Высокие выходы продукта кросс-сочетания, наблюдаемые в модельной реакции с участием проблемной арилборной кислоты, позволили не проводить дальнейшую оптимизацию каталитической системы по растворителю и основанию.

Для изоксазольных комплексов введение карбоксильной группы в ароматический фрагмент почти не влияет на их каталитическую активность (опыты 5,6 и 9,10). Однако в случае изотиазольных комплексов карбоксисодержащие катализаторы существенно активнее, причем эффект особенно хорошо заметен при 20–35 °С (опыты 7,8 и 11,12).

С целью получения аналитически чистых образцов продуктов реакции реакционную смесь после завершения реакции фильтруют для освобождения от незначительного количества палладиевой черни и продукта гомосочетания, метанол отгоняют (регенерируется 92–96% растворителя), затем прибавляют 10–15%-ный водный раствор этилового спирта, нагревают до кипения и медленно подкисляют 10%-ным раствором соляной кислоты при перемешивании. В результате получается мелкокристаллический, хорошо фильтрующийся осадок бифенилкарбоновой кислоты, не требующий дополнительной очистки.

Таким образом, показано, что 1,2-азольные комплексы палладия являются устойчивыми и эффективными катализаторами реакции Сузуки в водных средах. В разработанных условиях реакции протекают с практически количественными выходами, что позволяет максимально упростить процедуру выделения целевых соединений.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на 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 (**4a-c**, **5a,b**, **6b,c**, **7a,b**) и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (**6a**). Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов соответствующих дейтерированных растворителей: CDCl_3 ($\delta=7.26$ м.д. в спектрах ЯМР ^1H и $\delta=77.2$ м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C); $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ($\delta=2.50$ м.д. – ЯМР ^1H и $\delta=40.1$ м.д. – ЯМР ^{13}C). Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD / 6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м × 0.25 мм × 0,25 мкм); фаза – 5% PhMe Silicone; температура испарителя 250 °С.

Синтез 4,5-дихлоризотиазол-3-ил карбальдегида 1b. а). К суспензии 0,78 г (3,62 ммоль) пиридинийхлорхромата, растертого с 2 г силикагеля 100/160 μ в 20 мл безводного хлористого метилена, при перемешивании добавляли по каплям раствор 0,3 г (1,63 ммоль) 4,5-дихлоризотиазолилкарбинола **2** в 15 мл CH_2Cl_2 . Смесь кипятили 20 мин, давали остыть до комнатной температуры и перемешивали еще 1,5 ч, после чего фильтровали через слой силикагеля 5/40 μ . Фильтрат промывали концентрированной соляной кислотой, насыщенным раствором соды, водой, сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, остаток сушили в вакууме, получили 0,17 г карбальдегида **1b**. Выход 57%.

б). Смесь 0,3 г (1,63 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2** и 0,4 мл концентрированной бромоводородной кислоты в 5 мл ДМСО интенсивно перемешивали 23 ч при 115 °С, после чего охлаждали до комнатной температуры, приливали 5 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 15 мл). Экстракт промывали водой, раствором NaHCO_3 , сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Маслообразный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле 5/40 μ , элюент – гексан. Получали 0,23 г карбальдегида **1b**. Выход 77%.

4,5-Дихлоризотиазол-3-ил карбальдегид 1b. Т.пл. 33–35 °С. ИК-спектр, cm^{-1} : 3408, 3006, 2927, 2863, 2835, 1714, 1483, 1425, 1383, 1354, 1332, 1318, 1307, 1161, 1135, 1112, 1096, 1075, 983, 960, 844, 826, 746, 714, 556, 521, 484, 461. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д.: 9.96 с (1H, CH=O). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.д.: 124.69, 151.15, 159.28 ($3\text{C}_{\text{четв}}$), 183.57 (CH=O). Найдено, %: С 26.57, Н 0.97, Cl 39.15, N 7.81, S 17.79. $[M]^+$ 181. $\text{C}_4\text{HCl}_2\text{NOS}$. Вычислено, %: С 26.39, Н 0.55, Cl 38.95, N 7.69, S 17.62. M 182.03.

Синтез 5-фенилизоксазолилазومتинов 4a–c. К раствору 10 ммоль 5-фенилизоксазолил-3-карбальдегида **1a** в 40 мл метанола прибавляли 10 ммоль соответствующего амина, 5 мл ук-

сусной кислоты и перемешивали при 20 °С 8 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом и сушили в вакууме.

(E)-[5-Фенилизоксазол-3-ил]метиле[1,1'-бифенил]-4-амин 4a. Выход 85%, т. пл. 176–178 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3113, 3055, 3034, 1634, 1612, 1589, 1572, 1520, 1493, 1485, 1448, 1405, 1343, 1190, 1120, 1006, 948, 869, 842, 762, 723, 689. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.14 с (1H, CH_{изокс}), 7.39 м (3H_{аром}), 7.49 м (5H_{аром}), 7.64 д (2H_{аром}, ³J 8 Гц), 7.68 д (2H_{аром}, ³J 8 Гц), 7.87 д (2H_{аром}, ³J 8 Гц), 8.73 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 97.43 (CH_{изокс}), 121.75 (2CH_{аром}), 126.08 (2CH_{аром}), 127.15 (2CH_{аром}), 127.67 (1CH_{аром}), 128.20 (2CH_{аром}), 129.02 (2CH_{аром}), 129.26 (2CH_{аром}), 130.69 (1CH_{аром}), 150.25 (CH=N), 127.20, 140.43, 140.56, 149.70, 163.08, 170.85 (6C_{четв}). Найдено, %: С 81.60, Н 4.81, N 8.62. [M]⁺ 324. C₂₂H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 81.46, Н 4.97, N 8.64. M 324.38.

(E)-N-[5-Фенилизоксазол-3-ил]метиленафтил-1-амин 4b. Выход 78%, т. пл. 131–133 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3146, 3055, 3043, 1645, 1626, 1614, 1589, 1571, 1506, 1497, 1449, 1388, 1263, 1188, 1040, 1015, 947, 934, 822, 808, 797, 770, 694, 688. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.15 д (1H_{аром}, ³J 7.3 Гц), 7.25 с (1H, CH_{изокс}), 7.52 м (4H_{аром}), 7.57 м (2H_{аром}), 7.81 д (1H_{аром}, ³J 8.2 Гц), 7.90 м (3H_{аром}), 8.38 м (1H_{аром}), 8.77 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 97.57 (CH_{изокс}), 112.94 (1CH_{аром}), 123.77 (1CH_{аром}), 126.09 (3CH_{аром}), 126.29 (1CH_{аром}), 126.80 (1CH_{аром}), 127.43 (1CH_{аром}), 127.91 (1CH_{аром}), 129.25 (2CH_{аром}), 130.69 (1CH_{аром}), 150.63 (CH=N), 127.19, 128.76, 134.07, 147.93, 163.16, 170.87 (6C_{четв}). Найдено, %: С 80.41, Н 4.98, N 9.47. [M]⁺ 298. C₂₀H₁₄N₂O. Вычислено, %: С 80.52, Н 4.73, N 9.39. M 298.34.

(E)-N-[5-Фенилизоксазол-3-ил]метиленафтил-2-амин 4c. Выход 86%, т. пл. 176–178 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3151, 3055, 3043, 1636, 1614, 1589, 1572, 1504, 1499, 1461, 1448, 1325, 1212, 1166, 1041, 947, 935, 889, 866, 810, 796, 764, 755, 683. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.16 с (1H, CH_{изокс}), 7.51 м (6H_{аром}), 7.72 с (1H_{аром}), 7.90 м (5H_{аром}), 8.80 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 97.43 (CH_{изокс}), 119.41 (1CH_{аром}), 120.30 (1CH_{аром}), 126.10 (2CH_{аром}), 126.28 (1CH_{аром}), 126.87 (1CH_{аром}), 127.95 (1CH_{аром}), 128.44 (1CH_{аром}), 129.28 (2CH_{аром}), 129.48 (1CH_{аром}), 130.70 (1CH_{аром}), 150.59 (CH=N), 127.22, 132.82, 134.03, 148.14, 163.12, 170.89 (6C_{четв}). Найдено, %: С 80.41, Н 4.98, N 9.47. [M]⁺ 298. C₂₀H₁₄N₂O. Вычислено, %: С 80.52, Н 4.73, N 9.39. M 298.34.

Синтез азометинов 4,5-дихлоризотиазол-3-ил карбальдегида 5a,b. К раствору 0,31 г (17 ммоль) 4,5-дихлоризотиазол-3-ил карбальдегида **1b** в 5 мл безводного метанола добавляли раствор 17 ммоль соответствующего амина в 5 мл метанола, одну каплю ледяной уксусной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 10 ч. Растворитель отгоняли, продукт перекристаллизовывали из гексана.

(E)-N-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метиленафтил(1,1'-бифенил)амин 5a. Выход 85%, т.пл. 110–111 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3056, 3031, 2923, 2853, 1628, 1596, 1581, 1493, 1482, 1447, 1400, 1373, 1115, 1075, 1037, 984, 876, 842, 763, 719, 690, 482. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 7.37 тт (1H_{аром}, J = 7.38, 1.85, 1.23), 7.41–7.48 м (4H_{аром}), 7.60–7.64 м (2H_{аром}), 7.64–7.69 м (2H_{аром}), 8.67 с (1H, CH=N). Спектр ¹³C ЯМР, δ, м.д.: 121.99, 127.13, 127.67, 128.13, 129.00, 150.78 (10CH), 140.40, 140.75, 149.58, 149.73, 159.35 (5C_{четв}). Найдено, %: С 57.88, Н 3.21, Cl 21.43, N 8.49, S 9.57. [M]⁺ 332. C₁₆H₁₀Cl₂N₂S. Вычислено, %: С 57.67, Н 3.02, Cl 21.28, N 8.41, S 9.62. M 333.24.

(E)-N-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метиленафтил-1-амин 5b. Выход 85%, т.пл. 97–99 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3047, 3007, 2924, 2853, 1626, 1587, 1573, 1487, 1408, 1369, 1267, 1116, 1083, 1041, 1016, 970, 832, 799, 775, 760, 427. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 7.145 д (1H_{аром}, J = 7.21), 7.48 т (1H_{аром}, J = 7.76), 7.52–7.61 м (2H_{аром}), 7.80 д (1H_{аром}, J = 8.21), 7.87 дд (1H_{аром}, J = 2.61, 6.60), 8.37–8.49 м (1H_{аром}), 8.70 с (1H, CH=N). Спектр ¹³C ЯМР, δ, м.д.: 112.65, 124.19, 126.01, 126.42, 126.85, 127.65, 127.78, 152.10 (8CH), 129.07, 134.08, 147.92, 149.79, , 159.82 (5C_{четв}). Найдено, %: С 54.95, Н 2.92, Cl 23.17, N 9.19, S 10.56. [M]⁺ 306. C₁₄H₈Cl₂N₂S. Вычислено, %: С 54.74, Н 2.62, Cl 23.08, N 9.12, S 10.44. M 307.20.

Общая методика восстановления азометинов 4,5. Суспензию 37,8 мг (1 ммоль) боргидрида натрия и 0,183 г (3 ммоль) безводной уксусной кислоты в 10 мл бензола перемешивали 15 мин, после чего добавляли 0,9 ммоль соответствующего амина, перемешивали 10 ч при комнатной температуре, а затем еще 1 ч при кипении. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, приливали 1 мл воды, 3 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и интенсивно перемешивали 20 мин, после чего органический слой отделяли, промывали водой,

насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме.

N-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)метил]-[1,1'-бифенил]-4-амин 6a. Выход 81%, т. пл. 188–190 °С. ИК-спектр, см^{-1} : 3338, 3127, 3060, 3031, 2922, 2850, 1615, 1596, 1572, 1537, 1497, 1487, 1463, 1446, 1434, 1411, 1350, 1328, 1313, 1254, 1231, 1206, 1177, 1053, 921, 820, 811, 759, 714, 687, 677. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.42 д (2H, CH_2 , 3J 7 Гц), 6.48 т (1H, NH, 3J 5.7 Гц), 6.77 д (2H_{аром}, 3J 8.3 Гц), 6.95 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.21 т (1H_{аром}, 3J 7.1 Гц), 7.36 т (2H_{аром}, 3J 7.5 Гц), 7.44 д (2H_{аром}, 3J 8.3 Гц), 7.49 м (3H_{аром}), 7.53 д (2H_{аром}, 3J 7.9 Гц), 7.84 д (2H_{аром}, 3J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.23 (CH_2), 100.32 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 113.43 (2CH_{аром}), 126.09 (2CH_{аром}), 126.14 (2CH_{аром}), 126.46 (1CH_{аром}), 127.85 (2CH_{аром}), 129.34 (2CH_{аром}), 129.85 (2CH_{аром}), 130.97 (1CH_{аром}), 127.45, 128.89, 141.05, 148.37, 164.47, 169.56 (6C_{четв}). Найдено, %: С 81.22, Н 5.50, N 8.55. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 80.96, Н 5.56, N 8.58. *M* 326.39.

N-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)метил]нафтил-1-амин 6b. Выход 76%, т. пл. 126–128 °С. ИК-спектр, см^{-1} : 3446, 3130, 3054, 3008, 2922, 2854, 1614, 1586, 1575, 1528, 1481, 1467, 1448, 1407, 1367, 1327, 1284, 1245, 1123, 1047, 1013, 977, 947, 910, 860, 767, 693. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.64 с (2H, CH_2), 4.98 уш.с (1H, NH), 6.54 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6.73 д (1H_{аром}, 3J 7.3 Гц), 7.32 д (1H_{аром}, 3J 8.1 Гц), 7.37 т (1H_{аром}, 3J 7.8 Гц), 7.44 м (3H_{аром}), 7.49 м (2H_{аром}), 7.75 м (2H_{аром}), 7.83 м (1H_{аром}), 7.89 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.56 (CH_2), 98.84 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 105.13 (1CH_{аром}), 118.58 (1CH_{аром}), 120.05 (1CH_{аром}), 125.18 (1CH_{аром}), 125.97 (2CH_{аром}), 126.08 (1CH_{аром}), 126.64 (1CH_{аром}), 128.87 (1CH_{аром}), 129.10 (2CH_{аром}), 130.39 (1CH_{аром}), 123.68, 127.42, 134.43, 142.61, 163.23, 170.47 (6C_{четв}). Найдено, %: С 80.03, Н 5.19, N 9.31. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 79.98, Н 5.37, N 9.33. *M* 300.35.

N-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)метил]нафтил-2-амин 6c. Выход 88%, т. пл. 144–145 °С. ИК-спектр, см^{-1} : 3400, 3119, 3051, 3027, 2924, 2851, 1629, 1601, 1594, 1573, 1519, 1507, 1496, 1470, 1454, 1447, 1420, 1354, 1298, 1232, 1177, 1128, 1020, 945, 914, 842, 821, 804, 767, 745, 692. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.51 уш.с (1H, NH), 4.60 с (2H, CH_2), 6.54 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6.97 с (1H_{аром}), 7.00 д (1H_{аром}, 3J 8.7 Гц), 7.27 т (1H_{аром}, 3J 7.8 Гц), 7.42 т (2H_{аром}, 3J 7.5 Гц), 7.46 м (2H_{аром}), 7.73 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.34 (CH_2), 98.75 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 105.20 (1CH_{аром}), 117.96 (1CH_{аром}), 122.62 (1CH_{аром}), 125.97 (2CH_{аром}), 126.30 (1CH_{аром}), 126.62 (1CH_{аром}), 127.80 (1CH_{аром}), 129.10 (2CH_{аром}), 129.33 (1CH_{аром}), 130.39 (1CH_{аром}), 127.41, 128.01, 135.13, 145.10, 163.18, 170.46 (6C_{четв}). Найдено, %: С 80.21, Н 5.22, N 9.40. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 79.98, Н 5.37, N 9.33. *M* 300.35.

N-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метил(1,1'-бифенил)амин 7a. Выход 95%, т.пл. 109–110 °С. ИК-спектр, см^{-1} : 3406, 3057, 3027, 2922, 2852, 1618, 1598, 1532, 1493, 1456, 1391, 1309, 1297, 1206, 983, 818, 759, 688. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 4.48 с (2H, CH_2), 4.74 с (1H, NH), 6.75 – 6.87 д (2H_{аром}, $J = 8.64$), 7.25–7.30 т (1H_{аром}, $J = 7.37$), 7.38–7.44 т ($J = 7.77$), 7.46–7.51 д (1H_{аром}, $J = 8.64$), 7.53–7.58 дт (2H_{аром}, $J = 1.53, 8.05$). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.д.: 45.13 (CH_2), 113.59, 126.38, 126.52, 128.18, 128.82 (9CH), 121.99, 131.34, 141.24, 146.67, 148.30, 163.96 (6C_{четв}). Найдено, %: С 57.51, Н 3.88, Cl 21.35, N 8.42, S 9.63. $[M]^+$ 334. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 57.32, Н 3.61, Cl 21.15, N 8.36, S 9.56. *M* 335.25.

N-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метилнафтил-1-амин 7b. Выход 95%, т.пл. 128–129 °С. ИК-спектр, см^{-1} : 3416, 3047, 3011, 2922, 2854, 1581, 1521, 1476, 1454, 1413, 1369, 1344, 1304, 1265, 1211, 1140, 1081, 1064, 981, 781, 761, 567, 420. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 4.56 с (2H, CH_2), 5.44 уш. с. (1H, NH), 6.70 д (1H_{аром}, $J = 7.4$ Гц), 7.31 д (1H_{аром}, $J = 8.2$ Гц), 7.34 – 7.40 м (1H_{аром}), 7.50–7.47 м (2H_{аром}), 7.80–7.84 м (1H_{аром}), 7.92–7.98 м (1H_{аром}). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.д.: 45.29 (CH_2), 104.92, 118.37, 120.16, 125.14, 126.05, 126.61, 128.80 (7CH), 122.07, 123.67, 134.44, 142.49, 152.10, 163.75 (6C_{четв}). Найдено, %: С 54.57, Н 3.44, Cl 22.81, N 9.12, S 10.40. $[M]^+$ 308. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 54.38, Н 3.26, Cl 22.93, N 9.06, S 10.37. *M* 309.21.

Общая методика синтеза комплексов PdCl_2L . К раствору 0,2 ммоль соответствующего лиганда ($\text{L}^1 - \text{L}^4$) в 10 мл метанола при комнатной температуре при перемешивании прибавляли по каплям 10 мл (0,2 ммоль) 0,02 М раствора Na_2PdCl_4 в метаноле. При смешении реагентов темно-коричневая окраска раствора Na_2PdCl_4 мгновенно переходит в желто-красную и наблюдается выпадение кирпично-красного осадка. Смесь перемешивали 10 мин, растворитель удаляли на роторном испарителе, твердый продукт промывали водой (3×2 мл) и сушили в вакууме.

Комплекс PdCl₂ с N-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метиленафтил-1-амином L¹PdCl₂. Выход 96%. ИК-спектр, см⁻¹: 3123, 3098, 3055, 3033, 2938, 1607, 1561, 1510, 1471, 1450, 1390, 1299, 1215, 1179, 1041, 944, 971, 918, 763, 684. Найдено, %: C 50.36; H 3.15; Cl 14.73; N 5.92; Pd 22.41. C₂₀H₁₄Cl₂N₂OPd. Вычислено, %: C 50.50; H 2.97; Cl 14.91; N 5.89; Pd 22.37.

Комплекс PdCl₂ с (E)-N-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиленафтил-1-амином L²PdCl₂. Выход 97%. ИК-спектр, см⁻¹: 3067, 3031, 2923, 2853, 1606, 1581, 1561, 1483, 1453, 1434, 1406, 1369, 1129, 1076, 1029, 1006, 966, 920, 892, 836, 766, 723, 697. Найдено, %: C 37.42; H 2.12; Cl 27.89; N 5.57; Pd 20.99; S 6.38. C₁₆H₁₀Cl₄N₂PdS. Вычислено, %: C 37.64; H 1.97; Cl 27.77; N 5.49; Pd 20.84; S 6.28.

Комплекс PdCl₂ с N-[(5-фенилизоксазол-3-ил)метиленафтил-1-амином L³PdCl₂. Выход 96%. ИК-спектр, см⁻¹: 3522, 3176, 3109, 3059, 2989, 2929, 1605, 1572, 1516, 1468, 1421, 1398, 1291, 1264, 1219, 1085, 1020, 977, 949, 922, 800, 765, 684. Найдено, %: C 50.39; H 3.58; Cl 14.69; N 5.75; Pd 22.41. C₂₀H₁₆Cl₂N₂OPd. Вычислено, %: C 50.29; H 3.38; Cl 14.84; N 5.86; Pd 22.28.

Комплекс PdCl₂ с (E)-N-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиленафтил-1-амином L⁴PdCl₂. Выход 98%. ИК-спектр, см⁻¹: 3464, 3070, 3031, 2924, 2853, 1651, 1620, 1557, 1485, 1458, 1363, 1315, 1177, 1131, 991, 965, 836, 744, 698. Найдено, %: C 37.36; H 2.62; Cl 27.91; N 5.60; Pd 20.89; S 6.35. C₁₆H₁₀Cl₄N₂PdS. Вычислено, %: C 37.49; H 2.36; Cl 27.66; N 5.47; Pd 20.76; S 6.25.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 14-08-90012-Бел_а и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X14P-003 .

Литература

1. Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions / Ed. F. Diederich, P. J. Stang. New York: Wiley-VCH, 1998. P. 203.
2. Topics in Current Chemistry – Cross-Coupling Reactions / Ed N. Miyaura. Heidelberg: Springer, 2002. Vol. 219. P. 131.
3. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis / Ed. E-i. Negishi. New York: John Wiley and Sons, 2002. Vol. 1. P. 1051–1096.
4. Bumagin N. A., Petkevitch S. K., Kletskov A. V., Livantsov M. V., Golantsov N. E., Potkin V. I. // Chem. Het. Comp. 2014. Vol. 49, N 10. P. 1515–1529.
5. Potkin V. I., Bumagin N. A., Petkevich S. K., Lyakhov A. S., Rudakov D. A., Livantsov M. V., Golantsov N. E. // Synthesis. 2012. Vol. 44, N 1. 151–157.
6. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. // J. Comput. Chem. 1993. Vol. 14, N 11. P. 1347–1363.
7. Поткин В. И., Петкевич С. К., Клецков А. В., Дикусар Е. А., Зубенко Ю. С., Жуковская Н. А., Казбанов В. В., Пашкевич С. Г. // ЖОрХ. 2013. Т. 49, вып. 10. С. 1543–1553.
8. Luzzio F. A., Fitch R W., Moore W. J., Mudd K. J. // J. Chem. Educ. 1999. Vol. 76, N 7. P. 974–975.
9. Li C., Xu Y., Lu M., Zhao Zhuxuan, Liu L., Zhao Zheyuan, Cui Y., Zheng P., Ji X., Gao G. // Synlett. 2002. N 12. P. 2041–2042.
10. Тахистов В. В. Практическая масс-спектрометрия органических соединений. Л: Изд-во ЛГУ, 1977. С. 265.
11. Audoye P., Coumes R.-Ch., Gaset A., Gorrich J.-P. // Can. J. Chem. 1982. Vol. 60, N 9. P. 1148–1154.
12. Alsaygh A., Al-Humaidi J., Al-Najjar I. // Int. J. Org. Chem. 2014. Vol. 4, N 2. P. 116–121.
13. Поткин В. И., Бумагин Н. А., Зеленковский В. М., Петкевич С. К., Ливанцов М. В., Голанцов Н. Е. // ЖОХ. 2014. Т. 84, вып. 9. С. 1546–1556.
14. Feller D. // J. Comput. Chem. 1996. Vol.17, N 13. P. 1571–1586.
15. Schuchardt K. L., Didier B. T., Elsethagen T., Sun L., Gurumoorthi V., Chase J., Li J., Windus T. L. // J. Chem. Inf. Model. 2007. Vol. 47, N 3. P. 1045–1052.
16. Бумагин Н. А., Клецков А. В., Петкевич С. К., Зеленковский В. М., Поткин В. И. // Докл. НАН Беларуси. 2015. Т. 59, № 2. С. 72–78.

A. V. KLETSKOV, N. A. BUMAGIN, S. K. PETKEVITCH, T. D. ZVEREVA, N. A. ZHUKOVSKAYA,
P. V. KURMAN, V. I. POTKIN

SUBSTITUTED N-[ISOXAZOL(ISOTHAZOL)-3-YL(METHYLENE)METHYL]ARYLAMINES: SYNTHESIS, PALLADIUM COMPLEXES AND THEIR CATALYTIC ACTIVITY IN WATER MEDIA

Summary

Schiff bases have been synthesized from substituted isoxazol- and isothiazol-3-carbaldehydes by condensation with biphenyl- and naphthyl amines. Reduction of azomethines obtained affords the corresponding amines. It has been shown that synthesized N-ligands form the palladium complexes possessing high catalytic activity in Suzuki reaction in aqueous and aqueous-alcohol media.