

ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТИЛАМИНА С 1,2-АЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ: СИНТЕЗ, КОМПЛЕКСЫ С ПАЛЛАДИЕМ, КАТАЛИЗ РЕАКЦИИ СУЗУКИ

© 2021 г. Е. А. Акишина^{а,*}, Е. А. Дикусар^а, С. К. Петкевич^а, Р. С. Алексеев^б,
Н. А. Бумагин^б, В. И. Поткин^а

^а Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Беларусь

^б Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия
*e-mail: che.seménovaeva@mail.ru

Поступило в Редакцию 24 мая 2021 г.
После доработки 3 июня 2021 г.
Принято к печати 7 июня 2021 г.

Синтезированы новые производные метиламина с 1,2-азольными фрагментами (фенилизоксазольным, *n*-толилизоксазольным, 2,5-диметилфенилизоксазольным и 4,5-дихлоризотиазольным) и их палладиевые комплексы. Показано, что полученные N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламиновые комплексы палладия проявляют высокую каталитическую активность в реакции Сузуки в водной среде.

Ключевые слова: метиламин, 5-арилизоксазолы, 4,5-дихлоризотиазол, комплексы палладия, катализ, реакция Сузуки

DOI: 10.31857/S0044460X21080126

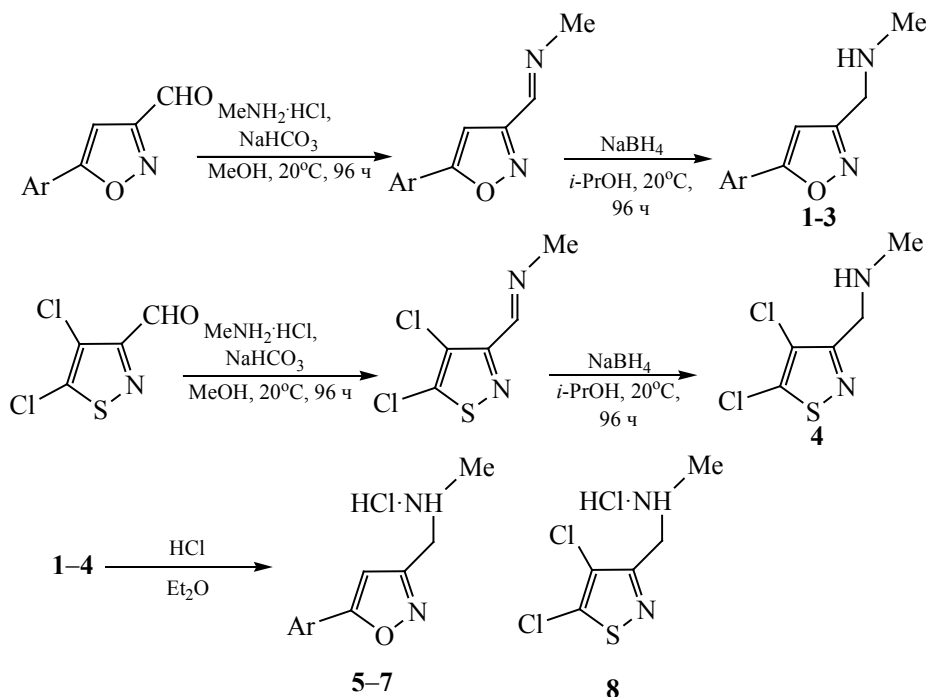
В настоящее время большое внимание уделяется разработке новых биологически активных субстанций, содержащих азольные фрагменты. В этом отношении являются перспективными 1,2-азольные производные метиламина [1–3]. Метиламин содержится в растениях семейства молочайных *Mercurialis annua* и *Mercurialis perennis*, часто образуется при разложении алкалоидов и белковых веществ [4]. Метилированные амины являются важнейшими прекурсорами в органическом синтезе, поэтому они повсеместно используются в синтезе лекарственных препаратов, пестицидов, красителей [5]. Наиболее коммерчески значимыми являются фармацевтические препараты эфедрин и теофиллин, пестициды карбофуран, карбарил и метам-натрий.

Цель данной работы – синтез новых производных метиламина с 1,2-азольными фрагментами (фенилизоксазольным, *n*-толилизоксазольным, 2,5-диметилфенилизоксазольным и 4,5-дихло-

ризотиазольным), их комплексов с палладием и испытание полученных комплексов в качестве потенциальных катализаторов в реакции Сузуки. Ранее нами были получены различные функционализированные 1,2-азолы и показано, что они являются эффективными лигандами палладиевых комплексов в катализе реакций кросс-сочетания [6–12].

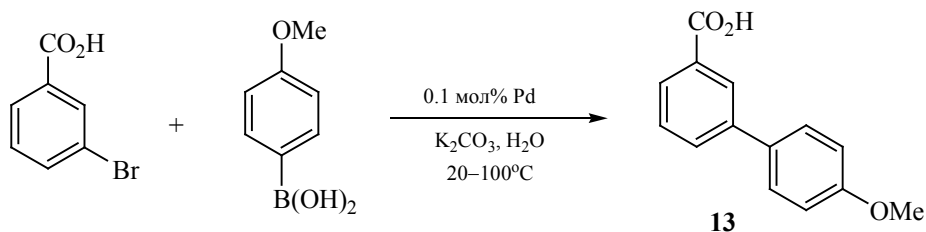
Выбранный маршрут синтеза включает две последовательных стадии: конденсацию 5-арилизоксазол- или 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегидов с метиламином в соответствующие азометины (а), и далее, их восстановление боргидридом натрия в амины 1–4 (L^{1-4}) (б) (схема 1). В результате серии экспериментов были подобраны оптимальные условия, и целевые амины были получены с выходом 65–75%. Поскольку синтезированные N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламины 1–4 представляют собой маслообразные соединения, для удобства работы с ними и хранения они были переведены

Схема 1.



Ar = Ph (**1**, **5**), *p*-Tol (**2**, **6**), 2,5-Me₂C₆H₃ (**3**, **7**).

Схема 2.



в соответствующие гидрохлориды по реакции с газообразным HCl в диэтиловом эфире.

Синтез комплексов палладия проводили в среде метанола, в котором новые лиганды **L**¹⁻⁴ обладают достаточной растворимостью. При добавлении к раствору тетрахлорпалладата натрия в метаноле (0.05 М.) растворов лигандов **L**¹⁻⁴ в метаноле (0.02 М.) (L:Pd = 1:1) характерная темно-коричневая окраска Na₂PdCl₄ мгновенно переходит в желто-оранжевую, и в реакционных смесях, по данным ТСХ, полностью исчезают исходные лиганды. По данным элементного анализа, полученные комплексы **10-12**, представляющие собой желто-

оранжевые или светло-коричневые порошки, имеют состав LPdCl₂. Синтезированные комплексы охарактеризованы данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.

Для испытания комплексов L¹PdCl₂-L⁴PdCl₂ в качестве катализаторов реакции Сузуки были использованы их растворы в ДМФА (0.02 М). 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, прежде всего, на воду. В качестве модельной реакции Сузуки была выбрана реакция 4-метоксифе-

Таблица 1. Каталитическая активность комплексов палладия с N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламинами LPdCl₂ (**9–12**) в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой^a

№ опыта	Pd	T, °C	Время, мин	Выход ^b , %
1	L ¹ PdCl ₂ (9)	20	5	100
2	L ¹ PdCl ₂ (9)	100	<1	99
3	L ¹ PdCl ₂ (9) ^b	100	5	100
4	L ¹ PdCl ₂ (9) ^г	100	10	98
5	L ² PdCl ₂ (10)	20	5	100
6	L ² PdCl ₂ (10)	100	<1	100
7	L ² PdCl ₂ (10) ^г	100	10	97
8	L ³ PdCl ₂ (11)	20	5	100
9	L ³ PdCl ₂ (11)	100	<1	98
10	L ³ PdCl ₂ (11) ^г	100	10	100
11 ^д	L ³ PdCl ₂ (11) ^b	20	15	100
12	L ⁴ PdCl ₂ (12)	20	15	46
13	L ⁴ PdCl ₂ (12)	100	5	96

^a AgBr (0.50 ммоль), Ag⁺V(OH)₂ (0.60 ммоль), K₂CO₃ (1.25 ммоль), 0.1 мол% LPdCl₂, 5 мл H₂O.

^b Выход по данным ЯМР ¹H относительно 0.5 ммоль тетраглорэтана.

^в 0.01 мол%.

^г 0.001 мол%.

^д Реакция с 3-иодбензойной кислотой.

нилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой (схема 2). Испытания проводили при 20 и 100°C в присутствии комплексов палладия и карбоната калия в качестве основания на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. Результаты испытания каталитической активности комплексов представлены в табл. 1.

Как следует из полученных данных, изоксазолные комплексы **9–11** проявляют очень высокую каталитическую активность в широком интервале температур. Например, в присутствии 0.1 мол% этих комплексов реакция завершается полностью за 5 мин при 20°C, давая с количественным выходом продукт кросс-сочетания – 4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту **13** (оп. № 1, 5, 8). При 100°C продолжительность реакции не превышает 1 мин (оп. № 2, 6, 9). При повышенной температуре в водной среде при уменьшении количества катализатора в 10–100 раз время реакции составляет не более 5–10 мин (TON до 10⁵, TOF до 6×10⁵ ч⁻¹) (оп. № 3, 4, 7, 10). При использовании в реакции вместо арилбромида соответствующего иодпроизводного количество катализатора можно сократить на порядок даже при комнатной температуре (оп. № 11). Изотиазольный комплекс

палладия **12** при комнатной температуре проявляет меньшую активность, но при повышенной температуре достаточно активен (оп. № 12, 13).

Высокая каталитическая активность разработанных комплексов палладия, количественные выходы и применение воды в качестве реакционной среды позволяют максимально упростить процедуру выделения продуктов и сделать процесс кросс-сочетания более экологически безопасными. Для получения аналитически чистых образцов реакционную смесь после завершения реакции фильтровали, затем прибавляли 10–15% (по объему) спирта, нагревали практически до кипения и медленно подкисляли 10%-ной HCl при перемешивании. В результате получается мелкокристаллический, хорошо фильтрующийся осадок бифенилкарбоновой кислоты **13**.

Таким образом, разработан двухстадийный способ синтеза новых производных метиламина с 1,2-азольными фрагментами. На их основе получены высокоэффективные палладиевые катализаторы для реакции Сузуки в водных средах. Синтезированные N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламины и их палладиевые комплексы представляют интерес для их биотестирования с целью выявления цито-

статической, антимикробной и фунгицидной активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы растворители и реактивы квалификации ОСЧ с содержанием основного компонента более 99.9%.

ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Avance-500 Bruker и Bruker Avance II 400 в CDCl_3 (1–4), $\text{DMCO-}d_6$ (5–8) или $\text{DMFA-}d_7$ (9–12) относительно остаточных сигналов растворителей. Исследования методом ВЭЖХ-МС выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 × 50 мм; 1.8 мкм). Мобильная фаза: смесь воды, содержащей 0.05% (по объему) муравьиной кислоты, и ацетонитрила (от 40 до 90% за 10 мин), скорость элюирования – 0.5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Содержание палладия в комплексах определено методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрометре АО Аквилон МГА-915. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄.

N-Метил-1-(5-арилизоксазол- или 4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиламины 1–4 (общая методика). Смесь 2 ммоль соответствующего 5-арилизоксазол- или 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида, 0.15 г (2.1 моль) гидрохлорида метиламина и 2 г (2.4 моль) гидрокарбоната натрия в 50 мл абсолютного метанола перемешивали 96 ч при 20°C, периодически прибавляя порциями (3×0.15 г, 2.1 моль) гидрохлорид метиламина. Реакционную смесь фильтровали через стеклянный фильтр Шотта, растворитель удаляли в вакууме.

Остаток, содержащий азометин и хлорид натрия, суспендировали в 50 мл безводного изопропилового спирта. К полученной смеси при перемешивании при 20°C в течение 96 ч прибавляли порциями (8×0.04 г, 0.001 моль) боргидрид натрия. Растворитель удаляли, остаток разбавляли водой (50 мл) и перемешивали 2 ч. К полученной су-

спензии в 3–4 приема прибавляли 6 г (0.07 моль) гидрокарбоната натрия и перемешивали еще 2 ч. Целевые амины экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл), объединенные эфирные вытяжки сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме.

N-Метил-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метиламин (1). Выход 0.28 г (75%), т. пл. 39–40°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3329, 3111, 3064, 2971, 2934, 2885, 2849, 2793, 1614, 1592, 1574, 1501, 1464, 1451, 1422, 1384, 1340, 1318, 1261, 1105, 1050, 948, 825, 805, 765, 691. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.67 уш. с (1H, NH), 2.47 с (3H, MeN), 3.83 с (2H, CH_2), 6.50 с ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.37–7.43 м (3H_{Ar}), 7.71–7.75 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 36.16 (MeN), 46.89 (CH_2), 98.89 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.82 (2CH_{Ar}), 129.01 (2CH_{Ar}), 130.15 (1CH_{Ar}), 127.56, 163.49, 169.99 (3C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189.10 (84) $[M+H]^+$. Найдено, %: C 70.23; H 6.58; N 14.77. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.88.

N-Метил-1-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метиламин (2). Выход 0.27 г (66%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3317, 3129, 3059, 3032, 2970, 2923, 2884, 2854, 2796, 1619, 1599, 1568, 1515, 1465, 1432, 1384, 1342, 1315, 1289, 1260, 1184, 1170, 1112, 1048, 1020, 1011, 948, 890, 823, 801, 716, 680, 506. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 2.03 уш. с (1H, NH), 2.34 с (3H, MeAr), 2.46 с (3H, MeN), 3.82 с (2H, CH_2), 6.45 с ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.19 д (2H_{Ar}, J 7.8 Гц), 7.60 д (2H_{Ar}, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.44 (MeAr), 36.04 (MeN), 46.79 (CH_2), 98.27 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.70 (2CH_{Ar}), 129.64 (2CH_{Ar}), 124.78, 140.38, 163.27, 170.16 (4C_{четв}). Найдено, %: C 71.38; H 7.12; N 13.78. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 203.10 (84) $[M+H]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

N-Метил-1-[5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-ил]метиламин (3). Выход 0.30 г (69%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3320, 3175, 3133, 3046, 3024, 2975, 2925, 2867, 2850, 2794, 1584, 1505, 1460, 1423, 1383, 1341, 1300, 1290, 1257, 1200, 1180, 1150, 1134, 1104, 1047, 1012, 962, 917, 890, 858, 810, 730, 687, 550, 454. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.93 уш. с (1H, NH), 2.35 с (3H, Me₂Ar), 2.44 с (3H, MeN), 2.52 с (3H, Me₂Ar), 3.89 с (2H, CH_2), 6.41 с ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.07–7.21 м (2H_{Ar}), 7.52

с ($1H_{Ar}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.98 ($Me_2C_6H_4$), 21.12 (Me_2Ar), 36.27 (MeN), 47.04 (CH_2), 101.97 ($CH_{изокс}$), 129.01 (CH_{Ar}), 130.82 (CH_{Ar}), 131.38 (CH_{Ar}), 126.95, 133.14, 135.86, 163.02, 170.28 ($5C_{четв}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 217.10 (84) [$M+H$] $^+$. Найдено, %: С 72.32; Н 7.59; N 12.78. $C_{13}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46; N 12.95.

N-Метил-1-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиламин (4). Выход 0.26 г (65%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3327, 3083, 2975, 2941, 2867, 2850, 2796, 1611, 1509, 1474, 1449, 1373, 1334, 1300, 1169, 1114, 1084, 967, 922, 892, 844, 807, 777, 761, 717, 621, 511, 435. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.93 уш.с (1H, NH), 2.47 с (3H, MeN), 3.86 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 36.15 (MeN), 51.71 (CH_2), 122.30, 147.70, 165.76 ($3C_{четв}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 198.10 (84) [$M+H$] $^+$. Найдено, %: С 30.82; Н 3.17; Cl 35.68; N 14.01; S 16.03. $C_5H_6Cl_2N_2S$. Вычислено, %: С 30.47; Н 3.07; Cl 35.98; N 14.21; S 16.27.

Гидрохлориды аминов 5-8 (общая методика). Через раствор 1 ммоль амина 1-4 в 20 мл абсолютного эфира в течение 15 мин пропускали газобразный сухой HCl. Осадок гидрохлорида амина отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре и сушили в вакууме.

Гидрохлорид N-метил-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метиламина (5). Выход 0.18 г (79%), т. пл. 200–202°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3126, 2985, 2963, 2922, 2852, 2783, 2762, 2705, 2558, 2435, 1613, 1594, 1575, 1504, 1478, 1451, 1432, 1422, 1354, 1331, 1289, 1257, 1191, 1075, 1053, 1037, 1012, 970, 949, 921, 815, 763, 687, 672, 644, 495. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.62 с (3H, MeN), 4.31 с (2H, CH_2), 7.28 с ($CH_{изокс}$), 7.49–7.60 м ($3H_{Ar}$), 7.81–7.87 м ($2H_{Ar}$), 9.94 уш. с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 32.94 (MeN), 43.13 (CH_2), 101.27 ($CH_{изокс}$), 126.21 ($2CH_{Ar}$), 130.02 ($2CH_{Ar}$), 131.42 (CH_{Ar}), 126.92, 158.26, 170.34 ($3C_{четв}$). Найдено, %: С 58.99; Н 5.91; Cl 15.55; N 12.36. $C_{11}H_{13}ClN_2O$. Вычислено, %: С 58.80; Н 5.83; Cl 15.78; N 12.47. M 224.69.

Гидрохлорид N-метил-1-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метиламина (6). Выход 0.19 г (78%), т. пл. 234–236°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3127, 3017, 2988, 2958, 2920, 2856, 2763, 2705, 2558, 2435,

1622, 1600, 1571, 1516, 1480, 1471, 1459, 1437, 1424, 1353, 1323, 1289, 1260, 1184, 1115, 1052, 1037, 1011, 970, 950, 920, 870, 837, 807, 760, 716, 682, 652, 504, 420. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.36 с (3H, $MeAr$), 2.61 с (3H, MeN), 4.29 с (2H, CH_2), 7.21 с ($CH_{изокс}$), 7.36 д ($2H_{Ar}$, J 7.8 Гц), 7.72 д ($2H_{Ar}$, J 7.7 Гц), 9.95 уш. с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 21.61 ($MeAr$), 32.95 (MeN), 43.15 (CH_2), 100.58 ($CH_{изокс}$), 126.16 ($2CH_{Ar}$), 130.54 ($2CH_{Ar}$), 124.27, 141.38, 158.17, 170.51 ($4C_{четв}$). Найдено, %: С 60.49; Н 6.45; Cl 14.55; N 11.68. $C_{12}H_{15}ClN_2O$. Вычислено, %: С 60.38; Н 6.33; Cl 14.85; N 11.74. M 238.72.

Гидрохлорид N-метил-1-[5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-ил]метиламина (7). Выход 0.20 г (81%), т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3160, 3136, 2957, 2924, 2848, 2761, 2700, 2560, 2441, 1592, 1578, 1506, 1475, 1458, 1436, 1413, 1380, 1360, 1294, 1170, 1147, 1050, 1038, 1010, 963, 949, 935, 880, 816, 764, 730, 690, 650, 549, 455. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.33 с (3H, Me_2Ar), 2.41 с (3H, MeN), 2.62 с (3H, Me_2Ar), 4.32 с (2H, CH_2), 7.19 с ($CH_{изокс}$), 7.21–7.25 м ($1H_{Ar}$), 7.26–7.31 м ($1H_{Ar}$), 7.53 с ($1H_{Ar}$), 9.99 уш. с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ_C , м.д.: 20.98 (Me_2Ar), 21.16 (Me_2Ar), 32.88 (MeN), 43.18 (CH_2), 104.17 ($CH_{изокс}$), 128.78 (CH_{Ar}), 131.76 (CH_{Ar}), 132.11 (CH_{Ar}), 126.31, 133.33, 136.30, 157.92, 170.17 ($5C_{четв}$). Найдено, %: С 61.90; Н 6.81; Cl 13.85; N 10.79. $C_{13}H_{17}ClN_2O$. Вычислено, %: С 61.78; Н 6.78; Cl 14.03; N 11.08. M 252.74.

Гидрохлорид N-метил-1-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метиламина (8). Выход 0.18 г (78%), т. пл. 174–176°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2960, 2930, 2767, 2689, 2592, 2432, 1602, 1581, 1515, 1469, 1444, 1430, 1420, 1378, 1321, 1168, 1147, 1097, 1049, 982, 951, 867, 849, 816, 554, 515, 434. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.66 с (3H, MeN), 4.32 с (2H, CH_2), 9.90 уш.с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 33.44 (MeN), 47.43 (CH_2), 122.37, 148.83, 159.55 ($3C_{четв}$). Найдено, %: С 25.92; Н 3.08; Cl 45.32; N 11.82; S 13.55. $C_5H_7Cl_3N_2S$. Вычислено, %: С 25.72; Н 3.02; Cl 45.54; N 12.00; S 13.73. M 233.54.

Общая методика синтеза комплексов палладия с N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламинами (9–12). 10 мл (1 ммоль) 0.1 М. раствора Na_2PdCl_4

в метаноле разбавляли 10 мл метанола и к полученному раствору при перемешивании прибавляли раствор 1 ммоль соответствующего лиганда **1–4** в 50 мл MeOH при комнатной температуре. При смешении реагентов характерная красно-коричневая окраска раствора Na_2PdCl_4 быстро переходила в желто-оранжевую, и наблюдалось образование светло-коричневого осадка. Анализ реакционной смеси через 5 мин методом ТСХ (элюент – эфир–метанол, 3:0.1) показал отсутствие исходных лигандов. Затем смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. После удаления растворителя, остаток промывали водой, метанолом и сушили при комнатной температуре.

Дихлор[N-метил-1-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил-кN)метанаминокN]палладий (9). Выход 0.271 г (74%), светло-коричневый порошок, т. пл. 259°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3146, 3114, 2924, 2854, 1604, 1590, 1570, 1510, 1466, 1445, 1425, 1400, 1377, 1317, 1280, 1253, 1073, 1043, 1023, 948, 923, 817, 767, 689. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМФА- d_7), δ , м. д.: 2.76 д (3H, MeN, J 5.9 Гц), 3.96 д. д (1H, CH_2 , J 17.0, 3.7 Гц), 4.46 д. д (1H, CH_2 , J 17.0, 6.7 Гц), 6.45 уш. с (H, NH), 7.42 с (1H, $\text{H}^4_{\text{изокс}}$), 7.57–7.64 м (3H, $\text{H}^{3,4,5}$), 7.87–7.93 м (2H, $\text{H}^{2,6}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМФА- d_7), δ_{C} , м. д.: 42.1 (MeN), 52.7 (CH_2), 100.4 ($\text{C}^4_{\text{изокс}}$), 126.1 (C^1), 126.6 ($\text{C}^{2,6}$), 130.0 ($\text{C}^{3,5}$), 132.4 (C^4), 169.56 ($\text{C}^3_{\text{изокс}}$), 171.4 ($\text{C}^5_{\text{изокс}}$). Найдено, %: C 36.23; H 3.39; N 7.52; Pd 29.22. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OPd}$. Вычислено, %: C 36.14; H 3.31; Cl 19.40; N 7.66; O 4.38, Pd 29.11.

Дихлор{N-метил-1-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил-кN]метанаминокN}палладий (10). Выход 0.353 г (93%), желто-оранжевый порошок, т. пл. $>265^\circ\text{C}$ (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3531, 3154, 3114, 3055, 3034, 2944, 1611, 1590, 1565, 1519, 1476, 1416, 1394, 1329, 1314, 1279, 1254, 1184, 1123, 1080, 1036, 1016, 948, 922, 811, 715, 677, 638, 620. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМФА- d_7), δ , м. д.: 2.41 с (3H, MeAr), 2.78 д (3H, MeN, J 5.9 Гц), 3.97 д. д (1H, CH_2 , J 17.0, 3.7 Гц), 4.48 д. д (1H, CH_2 , J 17.0, 6.7 Гц), 6.50 уш. с (H, NH), 7.39 с (1H, $\text{H}^4_{\text{изокс}}$), 7.44 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, J 8.1 Гц), 7.81 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМФА- d_7), δ_{C} , м. д.: 21.3 (MeAr), 42.2 (MeN), 52.8 (CH_2), 99.9 ($\text{C}^4_{\text{изокс}}$), 123.5 (C^1), 126.6 ($\text{C}^{2,6}$), 130.7 ($\text{C}^{3,5}$), 143.2 (C^4), 169.6 ($\text{C}^3_{\text{изокс}}$), 171.7 ($\text{C}^5_{\text{изокс}}$). Найдено, %: C 37.89; H 3.81; N 7.30; Pd 27.93. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OPd}$. Вычислено, %: C 37.97; H 3.72; Cl 18.68; N 7.38; O 4.22; Pd 28.04.

Дихлор{N-метил-1-[5-(2,5-диметилфенил)-1,2-оксазол-3-ил-кN]метанаминокN}палладий (11). Выход 0.378 г (96%), светло-оранжевый порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3483, 3458, 3169, 3133, 3026, 2957, 2935, 2867, 1615, 1577, 1495, 1471, 1416, 1390, 1328, 1292, 1253, 1200, 1167, 1140, 1088, 1056, 1030, 992, 960, 933, 886, 867, 808, 725, 679, 625, 538. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМФА- d_7), δ , м. д.: 2.36 с (3H, 5-MeAr), 2.47 с (3H, 2-MeAr), 2.78 д (3H, MeN, J 5.9 Гц), 3.98 д. д (1H, CH_2 , J 17.0, 3.7 Гц), 4.49 д. д (1H, CH_2 , J 17.0, 6.7 Гц), 6.50 уш. с (H, NH), 7.23 с (1H, $\text{H}^4_{\text{изокс}}$), 7.34 м (2H, $\text{H}^{3,4}$), 7.56 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМФА- d_7), δ_{C} , м. д.: 20.6 (2-MeAr), 20.7 (5-MeAr), 42.3 (MeN), 53.0 (CH_2), 103.2 ($\text{C}^4_{\text{изокс}}$), 125.5 (C^1), 129.5 (C^6), 132.5 (C^4), 133.0 (C^3), 134.6 (C^4), 136.9 (C^5), 169.3 ($\text{C}^3_{\text{изокс}}$), 172.0 ($\text{C}^5_{\text{изокс}}$). Найдено, %: C 39.57; H 4.19; N 7.04; Pd 26.91. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OPd}$. Вычислено, %: C 39.67; H 4.10; Cl 18.01; N 7.12; O 4.06; Pd 27.04.

Дихлор[N-метил-1-(4,5-дихлор-1,2-тиазол-3-ил-кN)метанаминокN}палладий (12). Выход 0.332 г (89%), светло-коричневый порошок, т. пл. $>260^\circ\text{C}$ (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3527, 3458, 3162, 2932, 2018, 1633, 1608, 1513, 1447, 1431, 1393, 1319, 1112, 1076, 996, 940, 923, 845, 569. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМФА- d_7), δ , м. д.: 2.77 д (3H, MeN, J 5.9 Гц) 4.12 д. д (1H, CH_2 , J 17.5, 4.4 Гц), 4.62 д. д (1H, CH_2 , J 17.4, 6.7 Гц), 6.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМФА- d_7), δ_{C} , м. д.: 42.3 (MeN), 59.9 (CH_2), 120.9 ($\text{C}^4_{\text{изотиазол}}$), 149.4 ($\text{C}^5_{\text{изотиазол}}$), 173.3 ($\text{C}^3_{\text{изотиазол}}$). Найдено, %: C 15.95; H 1.70; N 7.39; Pd 28.31; S 8.48. $\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_4\text{N}_2\text{PdS}$. Вычислено, %: C 16.04; H 1.62; Cl 37.88; N 7.48; Pd 28.42; S 8.56.

Каталитическая активность комплексов палладия с N-метил-1-(1,2-азол-3-ил)метиламинами в реакции Сузуки. К смеси 0.6 ммоль арилборной кислоты, 0.5 ммоль арилбромида и 1.25 ммоль K_2CO_3 в 5 мл H_2O добавляли 0.1–0.001 мол% LPdCl_2 . Реакционную смесь интенсивно перемешивали при соответствующей температуре (табл. 1). Ход реакций контролировали методом ТСХ (элюент – гексан– Et_2O , 3:1) с применением калибровочных растворов соответствующего биарила и арилбромида (при мольном соотношении 1:1 и 9:1). Выход продукта определяли методом ЯМР ^1H при использовании тетраглорэтана (0.5 ммоль) в качестве внутреннего

стандарта. Для выделения продукта кросс-сочетания реакцию смесь разбавляли водой, нагревали, фильтровали, затем добавляли 10–15% (по объему) этилового спирта, нагревали до ~50°C и медленно подкисляли 5%-ной HCl до pH 2–3 при перемешивании. В итоге формируются хорошо фильтрующиеся осадки, и без применения хроматографических методов получают аналитически чистые образцы продуктов кросс-сочетания.

4'-Метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (13). Выход 0.112 г (97%), белый кристаллический порошок, т. пл. 203–204°C (т. пл. 202–203°C [13]). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.83 с (3H, MeO), 7.05 д. д (2H, H^{3',5'}, *J* 6.8, 2.1 Гц), 7.56 т (1H, H_{Ar}, *J* 7.7 Гц), 7.66 д. д (2H, H^{2',6'}, *J* 6.8, 2.1 Гц), 7.83–7.94 м (2H, H_{Ar}), 8.11 д. д (1H, H⁴, *J* 7.8, 2.0 Гц), 13.12 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 54.3 (MeO), 114.0, 127.2, 127.4, 127.6, 128.5, 130.6, 131.0, 132.4, 141.0, 159.7, 168.5 (COOH). Найдено, %: C 73.64; H 5.37. C₁₄H₁₂O₃. Вычислено, %: C 73.67; H 5.30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Акишина Екатерина Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0803-8623>

Дикусар Евгений Анатольевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3868-1871>

Петкевич Сергей Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7823-3208>

Алексеев Роман Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3714-0379>

Бумагин Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8371-900X>

Поткин Владимир Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0250-837X>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-58-00005-Бел_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х20Р-017).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мусатов Д.М., Стародубцева Е.В., Ракишев А.К., Турова О.В., Виноградов М.Г. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 8. С. 1181; Musatov D.M., Starodubtseva E.V., Rakishev A.K., Turova O.V., Vinogradov M.G. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 8. P. 1199. doi 10.1134/s1070428011080136
2. Young R.J., Borthwick A.D., Brown D., Burns-Kurtis C.L., Campbell M., Chan C., Charbaut M., Convery M.A., Diallo H., Hortense E., Irving W.R., Kelly H.A., King N.P., Kleanthous S., Mason A.M., Pateman A.J., Patikis A.N., Pinto I.L., Pollard D.R., Senger S., Shah G.P., Toomey J.R., Watson N.S., Westona H.E., Zhoua P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. N 1. P. 28. doi 10.1016/j.bmcl.2007.11.019
3. Banert K., Hagedorn M., Hemeltjen C., Ihle A., Weigand K., Priebe H. // Arkivoc. 2016. N 5. P. 338. doi 10.24820/ark.5550190.p009.846
4. Cromwell B.T. // Biochem J. 1949. Vol. 45. N 1. P. 84. doi 10.1042/bj0450084
5. Eller K., Henkes E., Roszbacher R., Höke H. Amines, Aliphatic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012. Vol. 2. P. 648. doi 10.1002/14356007.a02_001
6. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Dikusar E.A., Lyakhov A.S., Ivashkevich L.S., Kolesnik I.A., Potkin V.I. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. N 15. P. 10384. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01035
7. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V.I. // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 2. P. 159. doi 10.1055/s-0039-1690688
8. Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецов А.В., Поткин В.И. // ХГС. 2017. Т. 53. Вып. 12. С. 1340; Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Potkin V.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 12. P. 1340. doi 10.1007/s10593-018-2216-z
9. Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецов А.В., Алексеев Р.С., Поткин В.И. // ХГС. 2019. Т. 55. Вып. 6. С. 508; Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Alekseev R.S., Potkin V.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 6. P. 508. doi 10.1007/s10593-019-02492-8
10. Бумагин Н.А., Поткин В.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 2. С. 321; Bumagin N.A., Potkin V.I. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 2. P. 321. doi 10.1007/s11172-016-1306-2
11. Bumagin N.A. // Catal. Commun. 2016. Vol. 79. P. 17. doi 10.1016/j.catcom.2016.02.016
12. 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. P. 151. doi 10.1055/s-0031-1289618
13. Dauben W. G., Tanabe M. // J. Am. Chem. Soc. 1953. Vol. 75. N 20. P. 4969. doi 10.1021/ja01116a026

Methylamine Derivatives with 1,2-Azole Fragments: Synthesis, Palladium Complexes, Catalysis of the Suzuki Reaction

E. A. Akishina^{a,*}, E. A. Dikumar^a, S. K. Petkevich^a, R. S. Alekseyev^b,
N. A. Bumagin^b, and V. I. Potkin^a

^a *Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus*

^b *Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Received May 24, 2021; revised June 3, 2021; accepted June 7, 2021

New methylamine derivatives with 1,2-azole fragments (phenylisoxazole, *p*-tolylisoxazole, 2,5-dimethylphenylisoxazole and 4,5-dichloroiso-thiazole) and their palladium complexes were synthesized. It was shown that palladium complexes with the obtained *N*-methyl-1-(1,2-azol-3-yl)methylamine exhibit high catalytic activity in the Suzuki reaction in aqueous medium.

Keywords: methylamine, 5-aryliso-xazoles, 4,5-dichloroiso-thiazole, palladium complexes, catalysis, Suzuki reaction