

И.Н.Денисенко, Д.А.Оранский, О.А.Варзацкий

ПЕРВЫЙ ПРИМЕР ПАЛЛАДИЕВОГО КАТАЛИЗА В МЕДЬ-ПРОМОТИРУЕМЫХ РЕАКЦИЯХ ПЕРФТОРАЛКИЛИРОВАНИЯ ГЕТАРИЛГАЛОГЕНИДОВ

Обнаружено, что применение палладиевого катализа в медь-промотируемой реакции дифторметилкарбэтоксигирования гетарилбромидов бром- α,α -дифторуксусным эфиром позволяет значительно поднять выход целевого продукта — эфиров гетарилдифторуксусных кислот. При попытке ресинтеза гетарилдифторацетатов по описанным ранее методикам выход целевого продукта составил менее 10 %, наблюдалось образование медных комплексов бипиридила в качестве основного продукта реакции. Получен ряд гетарилдифторацетатов в описанных условиях, но с использованием комплекса Pd (DMCO)₂Cl₂ (5 %) в качестве катализатора, и, таким образом, разработан новый медь-палладий-катализируемый метод дифторметилкарбэтоксигирования гетарилгалогенидов.

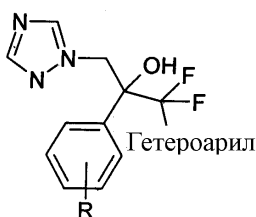
Ключевые слова: реакция дифторметилкарбэтоксигирования, палладиевый катализ, медь-промотированные реакции, клатрохелаты, реакция Ульмана.

ВВЕДЕНИЕ. Модификация ароматических и гетероциклических соединений посредством введения фторсодержащих функциональных групп является важной задачей современной синтетической химии. Уникальные физико-химические свойства, присущие перфторированным соединениям (химическая устойчивость, электронодефицитность молекул, низкая межмолекулярная когезия, биологическая активность) привлекают внимание исследователей к синтезу новых соединений, что отражается в многочисленных работах в области фторорганической химии. Особо следует отметить синтез соединений, содержащих дифторалкоксокарбонильные группы (CF₂-COOR), которые являются важными прекурсорами для получения соединений с дифторметильными фрагментами, и представляют значи-

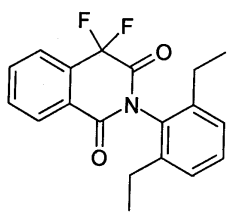
тельный интерес для фармацевтической и агрохимии. Также известны гетероциклические соединения, содержащие дифторметиленовое звено, обладающие биологически активными свойствами. Замена метиленовой группы (CH₂) дифторметильной (CF₂) рассматривается как метод драг-дизайна, направленный на изменение и повышение биологической активности целевых соединений. Примеры потенциально биологически активных веществ приведены на схеме.

Применение данного подхода успешно рекомендовало себя в синтезе противогрибковых агентов, таких как 1,2,4-триазолы (1) [1], ингибиторы тромбина (4) [2]. Изохинолин-1,3-дион (2) обладает активностью ингибирования синтазы оксида азота (NOS) и является перспективным для лечения диабета [3], соединения HSP 90 (3) могут быть использованы в лечении заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем [4].

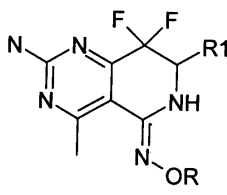
Общие методы введения α,α -дифторалкильных групп рассмотрены в обзоре [5]. Наиболее популярные — деоксодифторирование карбонильных соединений под действием аминсульфуртрифторидов (DAST) [6] или Deохо-Fluога [7]. Данный метод ограничивается применением токсичных, дорогостоящих реагентов. Принципиально отличный подход заключается в введении дифторал-



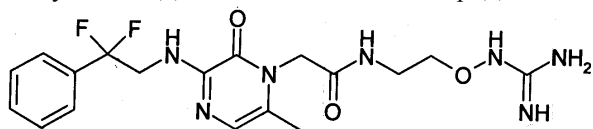
Фунгицид (1)



NOS ингибитор (2)



HSP 90 ингибиторы (3)



Ингибитор а-тромбина человека (4)

кильной группы с использованием металл-промотируемых реакций, происходящих с образованием цинк-, медь-органических реагентов *in situ* [8–12]. Наиболее перспективным методом синтеза производных дифторуксусных кислот является реакция между арилиодидом, иоддифторуксусным эфиром и медным порошком [13–15]. Несмотря на то, что арилиодиды во многих случаях обеспечивают высокие выходы, реакция осложняется образованием биариллов (сочетанием по Ульману) [16, 17], что снижает выход и затрудняет очистку продуктов. Арил-, гетарилбромиды в стандартных условиях образуют целевые продукты с низкими выходами. Ресинтез гетарилдифторацетатов по методике [18], исходя из 2,5-дибромпиридина, привел к целевому продукту с выходом 10 вместо заявленных 53 %, при этом наблюдалось образование медных комплексов бипиридила и продуктов гидрогалогенирования исходных гетарилгалогенидов в качестве основного продукта реакции. Применение более активных гетарил-иодидов не повысило выход целевых продуктов.

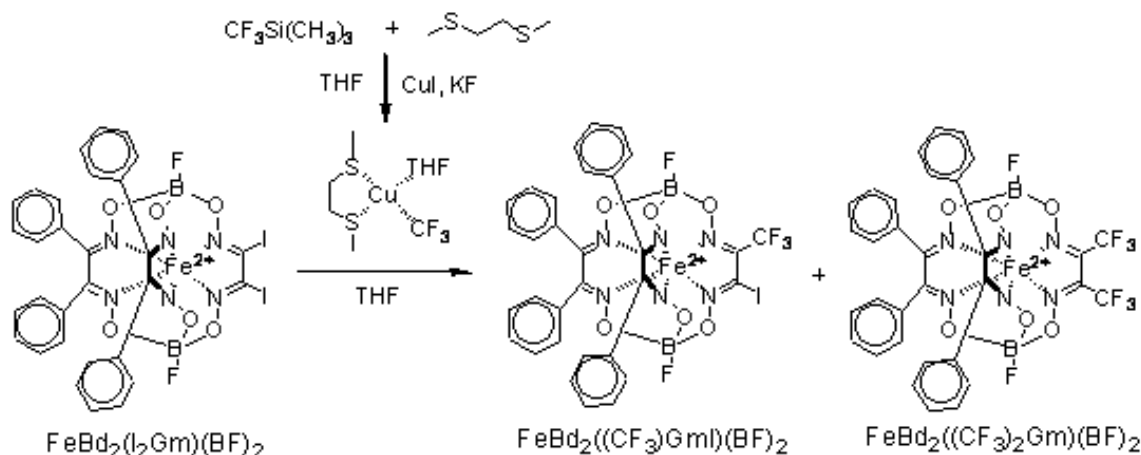
Цель настоящей работы — разработка эффективного метода дифторметилкарбэтоксилирования гетарилгалогенидов с применением медь-промотируемых реакций бром- α, α -дифторуксусного эфира.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Ранее нам удалось разработать новый реагент для трифторметилирования электронодефицитных систем галогенклатрохелатов железа (II). Использование стандартных условий реакции Рупперта [19] для трифторметилирования дигалогенклатрохелатных предшественников, а также фенантролинового комплекса меди (I)

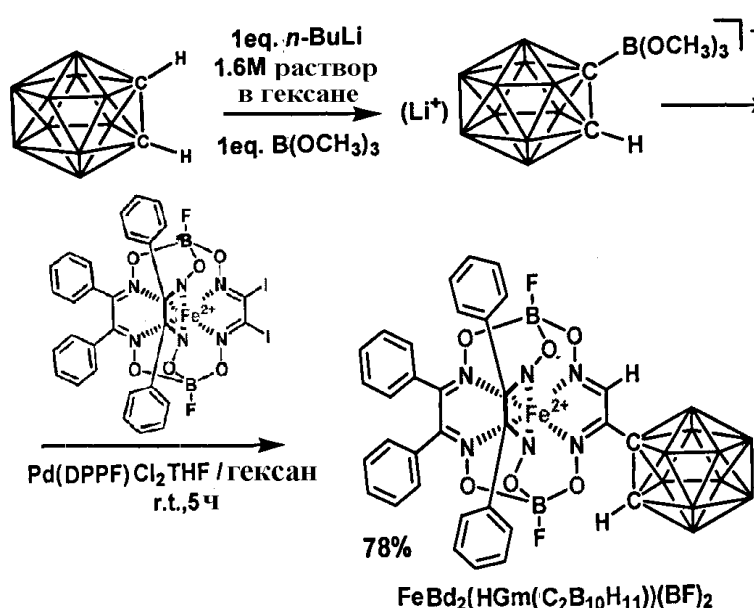
(PhenCu(CF₃)) не привело к успеху, вместо ожидаемых трифторметилклатрохелатов были получены продукты восстановительной димеризации (реакции Ульмана).

Мы исходили из предположения, что побочная реакция Ульмана вызвана редокс-активностью комплекса трифторметилмеди, для которого реакция одноэлектронного окисления электронодефицитным клатрохелатом конкурирует с реакцией переноса трифторметильной группы. В этом случае уменьшить вклад реакции Ульмана можно при увеличении потенциала окисления медь-органического интермедиата, что достигается образованием сольватокмплекса трифторметилмеди с акцепторными лигандами, которые хорошо стабилизируют ион меди в низковалентном состоянии. Использование в данной реакции 2,5-дитагексана, обладающего низкими донорными свойствами, в качестве комплексообразователя трифторметилмеди позволило получить клатрохелаты железа (II), содержащие трифторметильные группы в реберных фрагментах с высокими выходами, при этом продукты реакции Ульмана не были обнаружены [20] (см. схему ниже).

Данный подход мы пытались реализовать для реакции медь-промотируемого дифторметилкарбэтоксилирования галогенклатрохелатов железа (II). При этом целевой продукт не был получен. Отсюда следует вывод о низкой реакционной способности медь-органического реагента с дитагексановым лигандом, что делает его непригодным для синтеза дифторгетарилацетатов. Иной подход к активации медь-органических соединений в реакциях с арилгалогени-



дами основан на применении палладиевого катализа. Ранее нами он применялся для функционализации клеточных комплексов карборанами. В условиях медного катализа образовывались только продукты гидродегалогенирования и гомодимеризации галогенклатрохелатов, но по палладий-промотируемой реакции типа Судзуки был получен целевой продукт с высоким выходом, что указывает на эффективность палладиевого катализа для активации элементарноорганических синтонов карбанионов с высокой *S*-кислотностью [21]. Синтез нового гибридного карборанил-клатрохелатного комплекса железа (II) схематически приведен ниже:

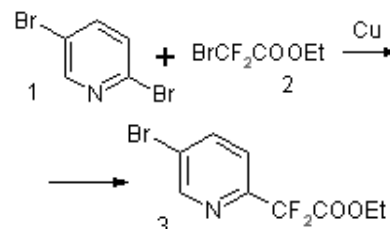


В литературе описан палладиевый катализ в реакциях Судзуки с α,α-дифторалкильными соединениями в качестве электрофильной компоненты и арилборной кислоты — как нуклеофильной [22—24]. В этой реакции образуется промежуточный дифторметилкарбэтоксиларил палладий (II). Это указывает на возможность использования палладиевого катализа для активации дифторметилкарбэтоксимеди. Поэтому мы попытались применить палладиевый катализ для реакции дифторметилкарбэтоксирования 3-иодпиридина.

При проведении реакции в условиях, описанных в работе [18] (4 экв меди и 3 экв бромдифтороуксусного эфира при 50 °С), выход целево-

го продукта составил 20 %, наблюдали образование существенного количества (60 %) продукта гомокуплинга (3,3-бипиридила). Палладиевый катализ (5 % Pd(DMSO)₂Cl₂) в тех же условиях реакции значительно повысил выход целевого продукта (70 %, ГХ), и снизил образование 3,3-бипиридила (<20 %, ГХ). Предполагаем, что в условиях каталитического процесса ускоряется реакция перфторалкил-меди с арилиодидом и уменьшается вклад побочной реакции гомокуплинга. В дальнейшем исследовали реакции менее активных, но более доступных бромпроизводных гетероциклов.

Проведено исследование влияния природы растворителя, а также палладиевого катализа на реакции дифторалкилирования 2, 5-дибромпиридина. Синтез 2-дифторацетат-5-бромпиридина представлен схемой:



В ходе эксперимента использовали ряд апротонных растворителей — ДМФ, ацетонитрил, ТГФ, ДМСО. Прохождение реакции контролировали методом газовой хроматографии. При разных температурных режимах, времени проведения реакции в отсутствие

палладиевого катализа наблюдался низкий выход целевого продукта (табл. 1).

Наиболее эффективным растворителем оказался диметилсульфоксид, но при разных темпе-

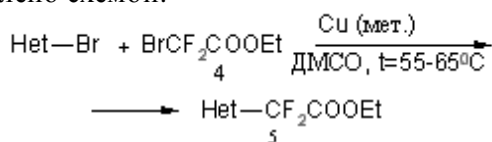
Т а б л и ц а 1

Влияние природы растворителя на ход реакции

Соединение	1 экв:2 экв: Cu экв	Растворитель	<i>t</i> , °С	<i>τ</i> , ч	Выход, %
1	1:1.5:4	ДМФ	60	30	—
2	1:2:4	Ацетонитрил	70	24	—
3	1:2:4	ТГФ	50	48	10
4	1:1.5:4	ДМСО	85	24	15

ратурных режимах выход не превышал 15 %. Введение в реакцию систему (ДМСО, этиловый эфир бромдифторуксусной кислоты, металлическая медь, 2,5-дибромпиридин, $t = 45^\circ\text{C}$) каталитического количества PdCl_2 привело к возрастанию выхода целевого продукта до 80 %, при этом время реакции сокращалось до одного часа, что свидетельствует о более высокой активности металл-органического интермедиата, в каталитической реакции образуется также небольшое количество дизамещенного продукта.

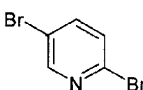
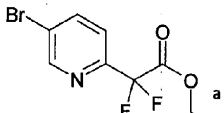
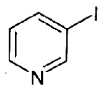
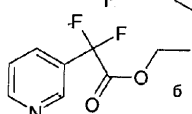
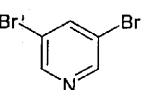
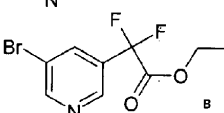
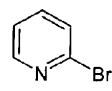
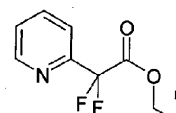

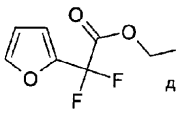
В оптимизированных условиях с применением палладиевого катализа провели серию реакций с замещенными гетарилбромидными. Перфторалкилирование гетарилгалогенидов представлено схемой:



Результаты приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Реакции этил-бромдифторацетата с гетарилгалогенидами

Соединение	Het-Br	Время, ч	Продукт реакции	Выход %
1				
2				
3				
4				
5				

В случае 2-бромпиридина и 2,5-дибромпиридина при добавлении катализатора к реак-

ционной смеси через небольшой индукционный период наблюдалась активная экзотермическая реакция с повышением температуры с 40 до 80 $^\circ\text{C}$. Для дигалогензамещенных гетероциклов удалось выделить продукты бис-замещения. При проведении реакции с 2-бромфураном, кроме основного продукта, был получен и выделен при фракционной разгонке дизамещенный продукт (2,5-дифторметилкарбэтокси фуран), который образуется в результате дифторметилкарбэтоксилирования целевого продукта в пятое положение гетероцикла. Это возможно при промежуточном образовании палладий-органического гетероциклического производного, что согласуется с описанными в литературе реакциями прямого палладирования электрон-избыточных гетероциклов [25].

Мы предполагаем, что механизм данной реакции аналогичен реакции Соногашира и должен включать образование Pd-органического интермедиата из дифторалкилмедного реагента, что обеспечивает его активацию и повышает скорость протекания реакции.

Реакции проводили в инертной атмосфере. ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker AC-400 с рабочей частотой 400.13 МГц для ядер ^1H . Для записи спектров использовали раствор соединений в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта применяли ТМС. Ход реакции контролировали методом газовой хроматографии на приборе HP 4890D.

(5-Бromo-пиридин-2-ил)-дифторацетат (5a).

В колбу Шленка помещали 400 мл сухого ДМСО, дегазировали 2 раза, добавляли 34 г (0.54 моль) свежеприготовленного медного порошка, 34 мл (0.263 моль) бромдифторацетата и 5 % мол. хлорида палладия, оставляли перемешивать при 30 $^\circ\text{C}$ 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 42 г (0.176 моль) 2,5-дибромпиридина, перемешивали при 55 $^\circ\text{C}$ 2 ч. Ход реакции контролировали методом газовой хроматографии (ГХ). После исчезновения исходного реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 5 %-й раствор гидрофосфата калия, фильтровали на воронке Бюхнера, осадок промывали этилацетатом. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали водой, сушили сульфатом натрия, упаривали при пониженном давлении, перегоняли. Бесцветная жидкость, $T_{\text{кип}} = 78^\circ\text{C}$ при 7^{-3} мБар. Выход 35 г (72 %).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , ppm: 8.72 (1H, д, $J=2$ Гц), 8.01 (1H, дд, $J=8.4$ Гц, 2.4 Гц), 7.65 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 4.38 (2H, кв, $J=7.2$ Гц), 1.34 (3H, т, $J=7.2$ Гц).

Дифтор-пиридин-3-ил-ацетат (5б). Получен из 3-иодопиридина (30 г, 0.146 моль), бромдифторацетата (28 мл, 0.22 моль), медного порошка (23 г, 0.37 моль) при 55°C . Желтая жидкость, $T_{\text{кип}}=86^\circ\text{C}$ при 1.1^{-2} мБар. Выход 23.5 г (80 %).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , ppm: 8.87 (1H, с), 8.75 (1H, с), 7.93 (д, $J=7.6$ Гц), 7.41 (дд 1H, $J=2.8$ Гц), 4.33 (2H, кв, $J=7.6$ Гц), 1.32 (3H, т, $J=7.6$ Гц).

(5-бромо-пиридин-3-ил)-дифторацетат (5в). Получен из 3,5-дибромпиридина (15 г, 0.064 моль), бромдифторацетата (12 мл, 0.096 моль), $T_{\text{кип}}=86^\circ\text{C}$ при 1.2^{-2} мБар. Выход 12.5 г (70 %).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , ppm: 8.81 (1H, д, $J=2$ Гц), 8.76 (1H, д, $J=0.8$ Гц), 8.66 (1H, с), 4.34 (2H, кв, $J=7.2$ Гц), 1.35 (3H, т, $J=7.2$ Гц).

Дифтор-пиридин-2-ил-ацетат (5г). Получен из 2-бромпиридина (40 г, 0.252 моль), бромдифторацетата (40 мл, 0.304 моль), медного порошка (40 г, 0.64 моль) при 55°C . Желтая жидкость, $T_{\text{кип}}=65^\circ\text{C}$ при 1.1^{-2} мБар. Выход 23.5 г (80 %).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , ppm: 8.66 (1H, с), 7.87 (1H, дд), 7.75 (1H, д, $J=7.6$ Гц), 7.44 (дд 1H, $J=2.8$ Гц), 4.33 (2H, кв, $J=7.6$ Гц), 1.33 (3H, т, $J=7.6$ Гц).

Этил- α,α -дифтор- α -[2-(фурил)] ацетат (5д). Получен из α -бромфурана (30 г, 0.146 моль), бромдифторацетата (28 мл, 0.22 моль), медного порошка (23 г, 0.37 моль) при 55°C . Желтая жидкость, $T_{\text{кип}}=86^\circ\text{C}$ при 1.1^{-2} мБар. Выход 23.5 г (80 %).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , ppm: 7.53 (1H, с), 6.77 (1H, с), 6.47 (1H, с), 4.39 (2H, кв, $J=7.2$ Гц), 1.36 (3H, т, $J=7.2$ Гц).

ВЫВОДЫ. Впервые показана возможность эффективного применения палладиевого катализа в медь-промотируемой реакции дифторметилкарбэтоксилирования гетарилгалогенидов. При этом значительно увеличивается скорость основной реакции, снижается вклад побочной реакции, выход целевого продукта повышается с 15 до 80 % для гетарилбромидов, а в случае гетарилиодидов значительно снижается вклад побочной реакции Ульмана. В реакции с 2-бромфураном, помимо целевого, наблюдается образование 2,5-дизамещенного продукта, что объясняется параллельной реакцией палладирования-дифторметилкарбэтоксилирования избыточных гетероциклов.

РЕЗЮМЕ. Впервые проведено медь-палладий-промотовану реакцію дифторметилкарбэтоксилювання гетарилгалогенідів. Показано, що застосування палладієвого каталізу дозволяє значно підвищити вихід основної та знизити вклад побічних реакцій, у порівнянні з описаними раніше медь-промотованими реакціями. Методами ПМР-спектроскопії встановлено склад, будову та спектральні характеристики синтезованих сполук.

Ключові слова: реакція дифлуорометилкарбэксилювання, палладієвий катализ, медь-промотовані реакції, клатрохелати, реакція Ульмана.

SUMMARY. First realized copper-palladium promoted reaction of difluoromethylcarbethoxylation of arylhalohenides. It is shown that the use of palladium catalysis can significantly improve the yield of the main reaction and reduce the contribution of adverse reactions in comparison with the previously described copper-promoted reactions. Proton NMR spectroscopy evaluated the composition, structure and spectral properties of the obtained compounds.

Keywords: difluoromethyl-carboethoxylation reaction, palladium catalysis, copper-promoted reactions, clathrochelates, Ullmann reaction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eto H., Kaneko Y., Sakamoto T. // Chem. Pharm. Bull. -2000. -**48**, № 7. -P. 982—990.
2. Lu T., Markotan T., Ballentine S.K. et al. // J. Med. Chem. -2010. -**53**, № 4. -P. 1843—1856.
3. Shimazawa R., Sano H., Tanatani A. et al. // Chem. Pharm. Bull. -2004. -**52**, № 4. -P. 498—499.
4. Chen Y.K., Co E.W., Guntupalli P. et al. // PCT Int. Appl. 2009, WO 2009097578 A1.
5. Tozer M.J., Herpin T.F. // Tetrahedron. -1996. -**52**, № 26. -P. 8619—8683.
6. Middleton W.J., Bingham E.M. // J. Org. Chem. -1980. -**45**, № 14. -P. 2883—2887.
7. Lal G.S., Pez G.P., Pesaresi R.J. et al. // Ibid. -1999. -**64**, № 19. -P. 7048—7054.
8. Kitagawa O., Hashimoto A., Kobayashi Y., Taguchi T. // Chem. Lett. -1990. -**19**, № 8. -P. 1307—1310.
9. Kitagawa O., Hashimoto A., Kobayashi Y., Taguchi T. // Ibid. -1990. -**19**, № 6. -P. 1011—1014.
10. Kitagawa O., Hashimoto A., Kobayashi Y. // Ibid. -1989. -**18**, № 3. -P. 389—392.
11. Kitagawa O.T., Nishiwaki T.H., Endo H., Kobayashi Y. // Tetrahedron Lett. -1986. -**27**, № 50. -P. 6103—6106.
12. Kitagawa O., Taguchi T., Kobayashi Y. // Ibid. -1988. -**29**, № 50. -P. 1803—1806.
13. Sato K., Omote M., Ando A., Kumadaki I. // J. Fluor. Chem. -2004. -**125**, № 4. -P. 509—515.

14. Mizuta S., Stenhagen S.R., O'Duill M., Welstenhulme J. // *Org. Lett.* -2013. -**15**, № 11. -P. 2648—2651.
15. Piron K., Kenis S., Verniest G. et al. // *Tetrahedron.* -2012. -**68**, № 34. -P. 6947.
16. Ulmann F. // *Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft.* -1903. -**36**, № 2. -P. 2382—2387.
17. Ulmann F. // *Ibid.* -1904. -**37**, № 1. -P. 853.
18. Ashwood M.S., Cottrell I.F., Cowden C.J. // *Tetrahedron Lett.* -2002. -**43**, № 50. -P. 9271—9273.
19. Ruppert I., Schlich K., Volbach W. // *Ibid.* -1984. -**25**, № 21. -P. 2195—2198.
20. Varzatskii O.A., Denisenko I.N., Volkov S.V. // *Inorg. Chem. Commun.* -2013. -**33**, № 6. -P. 147—150.
21. Svidlov S.V., Varzatskii O.A., Potapova T.V. // *Ibid.* -2014. -**43**, № 5. -P. 142—145.
22. Feng Z., Min Q., Xiao Y., Zhang B. // *Ang. Chem. Int. Ed.* -2014. -**53**, № 6. -P. 1669—1673.
23. Leeuwen P.W., Kamer P.C.J., Reek J.N.H., Dierkes P. // *Chem. Rev.* -2000. -**100**, № 8. -P. 2741—2769.
24. Kranenburg M., Burgt Y.E.M., Kamer P.C.J. // *Organometallics.* -1995. -**14**, № 6. -P. 3081—3089.
25. Ohta A., Akita Y., Ohkuwa T. // *Heterocycles.* -1990. -**31**, № 11. -P. 1951—1958.

Институт общей и неорганической химии
им. В.И.Вернадского НАН Украины, Киев

Поступила 18.03.2015