

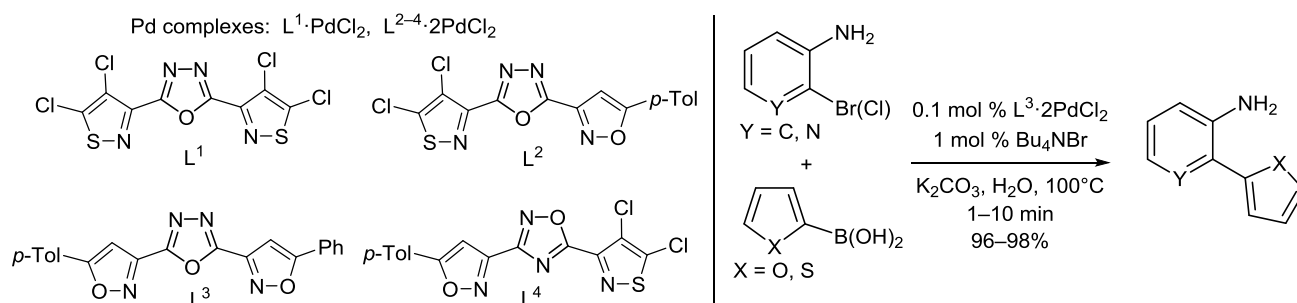
## 3,5-[5-Арилизоксазол-3-ил(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)]замещенные 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолы: синтез, комплексы с палладием, катализ реакции Сузуки в водных средах

Николай А. Бумагин<sup>1\*</sup>, Сергей К. Петкевич<sup>2</sup>,  
Алексей В. Клецков<sup>2</sup>, Владимир И. Поткин<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: bna51@mail.ru

<sup>2</sup> Институт физико-органической химии НАН Беларуси,  
ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь; e-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Поступило 20.08.2017  
Принято после доработки 6.11.2017



Путем последовательных превращений производных 5-(4-метилфенил)изоксазола и 4,5-дихлоризотиазола, содержащих амидоксимный фрагмент в положении 3, синтезированы соответствующие 3,5-изоксазолил(изотиазолил)замещенные 1,2,4-оксадиазолы. Избирательной рециклизацией 4,5-дихлор-3-(1*H*-тетразол-5-ил)изотиазола и 5-(4-метилфенил)-3-(1*H*-тетразол-5-ил)изоксазола получены 2,5-изоксазолил(изотиазолил)замещенные 1,3,4-оксадиазолы. Показано, что полученные соединения с тремя азольными гетероциклами в одной молекуле образуют комплексы с палладием, обладающие высокой каталитической активностью в реакции Сузуки в водной и водно-спиртовой средах. Биметаллический многоазольный катализатор Pd/Fe, получаемый из полиазольного комплекса палладия, сохраняет высокую каталитическую активность после 5 повторных применений.

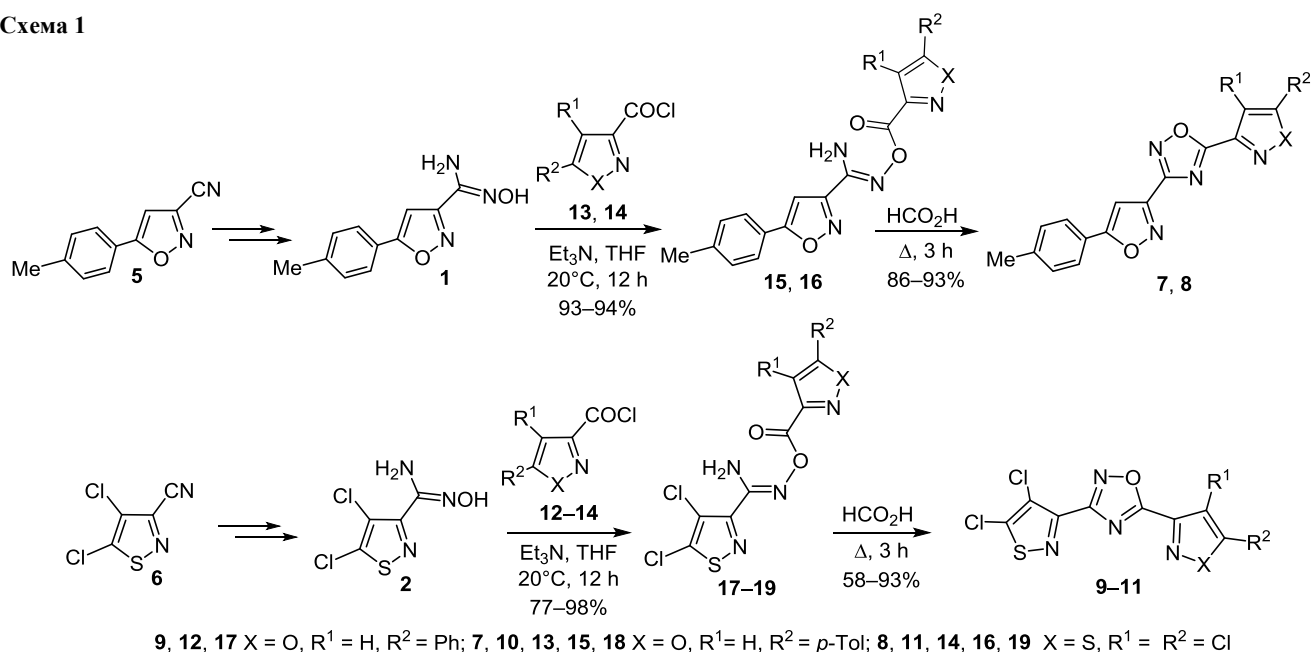
**Ключевые слова:** изоксазолы, изотиазолы, 1,2,4-оксадиазолы, 1,3,4-оксадиазолы, комплексы палладия, гетероциклизация, гомогенный и гетерогенный катализ, магнитный катализатор Pd/Fe, реакция Сузуки.

Изоксазолы, изотиазолы и различные оксадиазолы являются структурными фрагментами биоактивных молекул и широко используются в дизайне и синтезе новых биологически активных веществ для медицины и аргохимии.<sup>1</sup> При этом среди замещенных изотиазолов были выявлены соединения, способные усиливать действие известных противоопухолевых субстанций и инсектицидов, то есть проявлять синергический эффект.<sup>2</sup>

Помимо использования в синтезе биоактивных субстанций, изоксазолы, изотиазолы и различные оксадиазолы могут служить лигандами для комплексов с переходными металлами.<sup>3</sup> Ранее нами было показано, что изоксазолные и изотиазольные комплексы Pd(II) являются эффективными катализаторами реакции

Сузуки, причем процесс кросс-сочетания протекает в водной и водно-спиртовой средах в отсутствие инертной атмосферы.<sup>4</sup> Высокая каталитическая активность в реакции Сузуки была установлена и для комплексов Pd(II) с различными 1,3,4-оксадиазольными лигандами.<sup>5</sup> Представляло интерес выполнить дизайн и осуществить синтез соединений, содержащих в одной молекуле комбинацию из трех азольных гетероциклов (изоксазольного, изотиазольного и оксадиазольного) как для исследования их способности к комплексообразованию с дихлоридом палладия, так и для исследования зависимости каталитической активности полученных комплексов палладия в реакции Сузуки в водной и водно-спиртовой средах от структуры соответствующих полиазольных лигандов.

Схема 1



С этой целью был осуществлен синтез 5-арил-изоксазолил- и 4,5-дихлоризотиазолилзамещенных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолов (Ar = Ph, 4-MePh), на представителях синтезированных соединений изучена их способность к комплексообразованию с дихлоридом палладия и проведена оценка каталитической активности полученных комплексов в реакции Сузуки.

Для формирования оксадиазольных гетероциклов были использованы подходы, апробированные на родственных субстратах, а в качестве исходных соединений были взяты производные 5-арил-изоксазолов и 4,5-дихлоризотиазола с амидоксимным (соединения 1, 2) или тетразольным (соединения 3, 4) фрагментом в положении 3, синтез которых был разработан нами ранее на основе последовательных превращений 5-арил-изоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонитрилов 5, 6.<sup>6</sup>

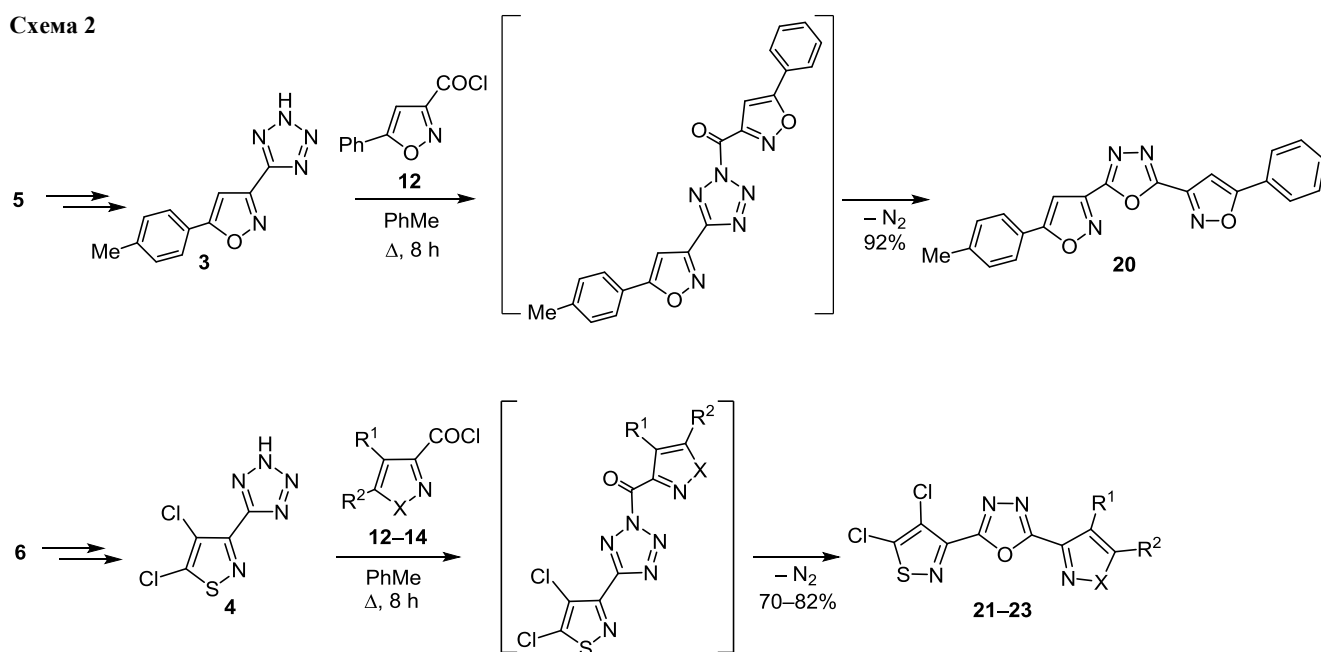
3,5-Изоксазолил(изотиазолил)замещенные 1,2,4-оксадиазолы 7–11 получены из 5-(*n*-толил)изоксазолил-(4,5-дихлоризотиазолил)амидоксимов 1, 2 ацилированием 5-фенил(4-метилфенил)изоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонилхлоридами 12–14 в присутствии триэтиламина (схема 1). Выходы ациламидоксимов 15–19 составили 77–98%. Далее полученные ациламидоксимы 15–19 подвергали гетероциклизации в целевые 3,5-азолилзамещенные 1,2,4-оксадиазолы 7–11 путем кипячения в муравьиной кислоте. Выходы азолилзамещенных 1,2,4-оксадиазолов 7–11 составили 58–93%. Установлено, что при использовании уксусной кислоты вместо муравьиной происходит образование значительного количества побочных продуктов за счет процессов переацетилирования. При проведении гетероциклизации в муравьиной кислоте эти процессы не протекали. Нами также апробирован способ гетероциклизации в 1,2,4-оксадиазольную систему без растворителя путем нагревания ациламидоксимов 15–19 при пониженном давлении. Однако, хотя реакция

гетероциклизации протекала быстрее, выходы целевых продуктов были на ~5% ниже, чем в муравьиной кислоте.

Структуры полученных азолильных производных 1,2,4-оксадиазолов 7–11 и их предшественников – ацилированных азолиламидоксимов 15–19, установлены на основании данных элементного анализа, ИК и ЯМР спектров. В ИК спектрах ациламидоксимов 15–19 валентные и деформационные колебания связей N–H аминогрупп характеризуют полосы поглощения соответственно в интервалах 3509–3307 и 1646–1621 см<sup>-1</sup>, валентные колебания связей C=O сложноэфирных фрагментов характеризуют интенсивные полосы с частотами 1767–1751 см<sup>-1</sup>, которые не наблюдаются в ИК спектрах замещенных 1,2,4-оксадиазолов 7–11. Колебаниям связей C=C и C=N соответствуют полосы поглощения в области 1596–1445 см<sup>-1</sup> для ациламидоксимов 15–19 и в диапазоне 1620–1439 см<sup>-1</sup> для производных 1,2,4-оксадиазолов 7–11. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H ациламидоксимов 15–19 группы NH<sub>2</sub> проявляются в виде уширенных синглетов при 5.63–7.45 м. д. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C подтверждают структуры полученных соединений 11 и 15–19. Для изоксазолзамещенных производных 1,2,4-оксадиазолов 7, 9, 10 в связи с их крайне низкой растворимостью записать спектры ЯМР <sup>13</sup>C не удалось. В молекулах N'-{[изоксазол(изотиазол)-3-карбонил]окси}изоксазол(изотиазол)-3-карбоксимидамидов 15–19 амидоксимный фрагмент, по-видимому, имеет Z-конфигурацию, которая наиболее благоприятна для гетероциклизации в 1,2,4-оксадиазольную систему.

Синтез 2,5-изоксазолил(изотиазолил)замещенных 1,3,4-оксадиазолов 20–23 осуществляли избирательной рециклизацией тетразольного гетероцикла 5-[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил-2*H*-тетразола (3) и 5-(4,5-дихлоризотиазола-3-ил)-2*H*-тетразола (4) действием 1,2-азолил-3-карбонилхлоридов 12–14 аналогично опубли-

Схема 2



12, 21 X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph; 13, 22 X = O, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *p*-Tol; 14, 23 X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl

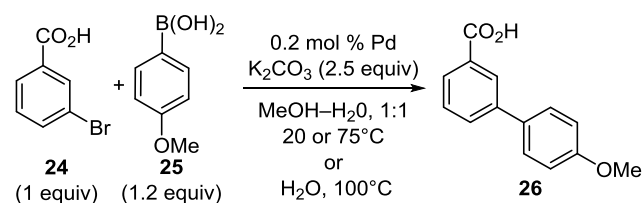
кованной методике<sup>7</sup> (схема 2). При этом протекало ацилирование тетразольного гетероцикла и последующее элиминирование молекулы азота с образованием соответствующих изоксазол-3-ил-1,3,4-оксадиазолов и изотиазол-3-ил-1,3,4-оксадиазолов **20–23** с выходами 70–92%. Трансформация тетразольного гетероцикла подтверждается отсутствием в ИК спектрах полученных соединений **20–23** серии характерных для тетразолов полос поглощения с частотами 2700–2500 см<sup>-1</sup> и присутствием в спектрах ЯМР сигналов соответствующих молекулярных фрагментов. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C 2,5-бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазола (**23**) в связи с симметричностью молекулы наблюдается 4 обобщенных сигнала, каждый из которых соответствует паре равноценных углеродных атомов.

В продолжение изучения каталитических реакций<sup>8</sup> и исследований по разработке новых катализаторов на основе азотсодержащих гетероциклических соединений для реакций кросс-сочетания<sup>9</sup> из синтезированных полигетероциклов **7–11**, **20–23** в качестве лигандов L для получения комплексов палладия как более растворимые были испытаны L<sup>1</sup> (соединение **23**) и содержащие *n*-толильную группу: L<sup>2</sup> (соединение **22**), L<sup>3</sup> (соединение **20**) и L<sup>4</sup> (соединение **8**). Предполагалось, что наличие нескольких разных гетероциклических фрагментов в составе лиганда позволит стабилизировать палладий в разных степенях окисления по ходу каталитического цикла кросс-сочетания и даст возможность избежать преждевременного образования палладиевой черни и дезактивации катализатора. Следует отметить, что лиганды L<sup>1–4</sup> оказались очень плохо растворимыми в метаноле и ДМФА, которые мы использовали ранее для получения комплексов палладия из Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>.<sup>4</sup> Единственным растворителем,

пригодным для получения комплексов палладия, оказался хлористый метилен. Однако в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> тетрахлорпалладат натрия совершенно нерастворим. По этой причине в качестве источника палладия был выбран бензонитрильный комплекс палладия (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, хорошо растворимый во многих органических растворителях. При добавлении к раствору этого комплекса в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> растворов лигандов L<sup>1–4</sup> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (L<sup>1</sup>:Pd = 1:1, L<sup>2–4</sup>:Pd = 1:2) характерная темно-красная окраска комплекса (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> быстро исчезала, наблюдалось выпадение светло-коричневых осадков, и в реакционных смесях, по данным ТСХ, полностью исчезали исходные лиганды. Важно отметить, что в случае 2,5-бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазольного лиганда L<sup>1</sup> (соединение **23**) происходит образование комплекса состава L<sup>1</sup>·PdCl<sub>2</sub>, а с лигандами L<sup>2–4</sup> образуются комплексы с двумя атомами палладия L<sup>2–4</sup>·2PdCl<sub>2</sub>.

Комплексы L<sup>1</sup>·PdCl<sub>2</sub> и L<sup>2–4</sup>·2PdCl<sub>2</sub> практически нерастворимы в органических растворителях и в воде, что не позволило записать их спектры ЯМР и вырастить монокристаллы для рентгеноструктурного анализа. Информация об их составе на данном этапе исследований получена на основании данных элементного анализа и ИК спектров, в которых присутствуют характеристические полосы колебаний связей C=N и C=C 1,2-азольных и оксадиазольных гетероциклов в области 1613–1438 см<sup>-1</sup>.

Для испытания комплексов L<sup>1</sup>·PdCl<sub>2</sub> и L<sup>2–4</sup>·2PdCl<sub>2</sub> в качестве катализаторов реакции Сузуки были получены их разбавленные растворы в ДМФА (0.01 М). Исходя из стоящих перед нами задач по применению новых катализаторов в водных средах и разработке основ экологически безопасных процессов кросс-сочетания, при выборе растворителей для реакции мы

**Таблица 1.** Выходы продукта реакции Сузуки – 4'-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты (**26**), в зависимости от условий реакции

Опыт	Источник Pd	Температура, °C	Время, мин	Выход*, %
1	L <sup>1</sup> -PdCl <sub>2</sub>	20	15	0
2	L <sup>1</sup> -PdCl <sub>2</sub>	75	15	35
3	L <sup>1</sup> -PdCl <sub>2</sub>	100	50	93
4	L <sup>2</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	20	20	29
5	L <sup>2</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	75	5	79
6	L <sup>2</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	100	5	100
7	L <sup>3</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	20	15	96
8	L <sup>3</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	75	2	100
9	L <sup>3</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	100	<1	100
10	L <sup>4</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	20	15	30
11	L <sup>4</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	75	5	84
12	L <sup>4</sup> -2PdCl <sub>2</sub>	100	1	100
13	(PhCN) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	20	15 240	79 90
14	(PhCN) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	75	15	96
15	1% Pd/Fe	100	10	100
16	5% Pd/Fe	100	10	98
17	1% Pd/Fe'	100	10	99

\* Выходы по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H относительно 0.2 ммоль тетрафлорэтана.

ориентировались на воду и водно-спиртовые среды. В качестве модельной была выбрана реакция 3-бромбензойной кислоты (**24**) с 4-метоксифенилборной кислотой (**25**). Испытания проводили в 50% водном метаноле при 20 и 75 °C или в воде при 100 °C в присутствии 0.2 моль. % палладия (0.2 моль. % L<sup>1</sup>-PdCl<sub>2</sub> или 0.1 моль. % L<sup>2-4</sup>-2PdCl<sub>2</sub>) и карбоната калия в качестве основания (табл. 1). Все изученные реакции проводились в отсутствие инертной атмосферы на воздухе.

При повышенной температуре (75 или 100 °C) полученные комплексы палладия проявляют высокую каталитическую активность. Реакции завершаются за 1–50 мин с образованием целевого продукта кросс-сочетания – 4'-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты (**26**) – с выходом 93–100%, и до окончания реакций ни в одном случае не происходит образования палладиевой черни. После окончания реакции наблюдалось осаждение весьма крупных агрегатов Pd, поэтому за ходом реакций легко следить визуально. Анализ реакционных смесей методом ТСХ после формирования черни всегда показывал отсутствие арилгалогенида. Сам раствор при этом оставался практически бесцветным, что косвенно свидетельствует о

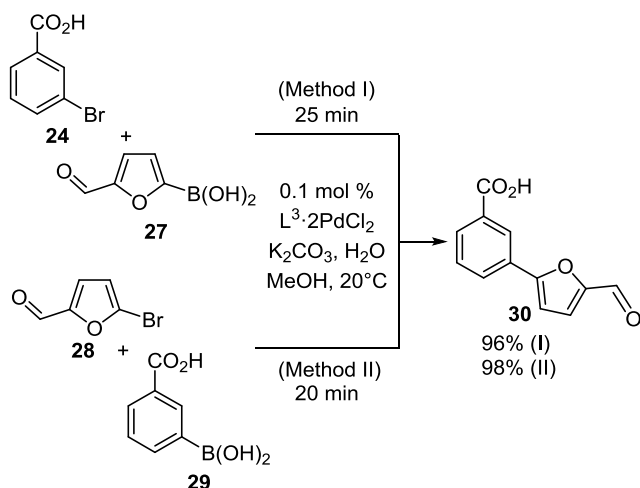
низком содержании коллоидного (наноразмерного) палладия в растворе и продуктах реакций. Палладиевая чернь легко отделяется от продуктов реакции простым фильтрованием или центрифугированием. Следует отметить, что количество палладия в конечных продуктах кросс-сочетания, особенно если они используются для получения лекарственных препаратов, не должно превышать 10 м. д., а очистка целевых соединений от следовых количеств переходных металлов является сложной задачей.

Наиболее высокую каталитическую активность проявляет комплекс палладия с бис(изоксазол)-1,3,4-оксадиазольным лигандом L<sup>3</sup>-2PdCl<sub>2</sub> (опыты 7–9, табл. 1). Активность этого комплекса настолько высока, что в среде водного метанола реакция завершается при комнатной температуре за 15 мин с практически количественным выходом целевого продукта кросс-сочетания. В кипящей воде реакция заканчивается менее чем за 1 мин (опыт 9). Комплексы со смешанными изоксазол–изотиазол–оксадиазольными лигандами L<sup>2</sup>-2PdCl<sub>2</sub> и L<sup>4</sup>-2PdCl<sub>2</sub> также проявляют заметную активность при комнатной температуре (опыты 4 и 10), однако эти комплексы целесообразно применять при повышенных температурах (опыты 5, 6, 11 и 12). При этом 1,2,4-оксадиазольный комплекс L<sup>4</sup>-2PdCl<sub>2</sub> заметно более активен, чем 1,3,4-оксадиазольный комплекс L<sup>2</sup>-2PdCl<sub>2</sub> (опыты 6 и 12). Следует также отметить, что во всех реакциях наблюдается образование небольшого количества (1–2%) продукта гомосочетания арилборной кислоты – 4,4'-диметоксибифенила. Поскольку реакции проводятся в отсутствие инертной атмосферы, вполне вероятно, что побочный продукт образуется в результате параллельно протекающего процесса окисления исходной арилборной кислоты кислородом воздуха при катализе палладием,<sup>10</sup> однако вклад этого процесса небольшой. Положительные результаты по испытанию активности новых комплексов в модельной реакции с участием проблемной арилборной кислоты позволили полностью отказаться от дальнейшей оптимизации каталитической системы по растворителю и основанию.

В сравнительном эксперименте при катализе 0.2 моль. % (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> сразу после прибавления катализатора реакционная смесь окрашивается в темный цвет, характерный для частиц коллоидного палладия, и через 15 мин наблюдается образование палладиевой черни. Выход продукта сочетания при этом составил 79% (опыт 13). После образования черни реакция практически затормозилась, и за 4 ч выход не превысил 90%. При повышенной температуре продукт кросс-сочетания образуется с практически количественным выходом в течение 15 мин (опыт 14).

Новые комплексы палладия с полиазольными лигандами позволяют также в мягких условиях за короткий промежуток времени осуществлять реакцию Сузуки с участием гетероциклических субстратов. Так, в присутствии 0.1 моль. % комплекса L<sup>3</sup>-2PdCl<sub>2</sub> в 50% водном метаноле из 3-бромбензойной кислоты (**24**) и 5-формилфурил-2-борной кислоты (**27**) (метод I, 20 °C,

## Схема 3



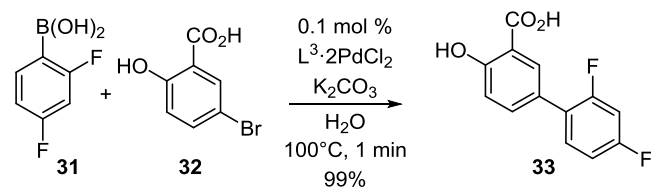
25 мин, схема 3) или из 5-бромфуран-2-карбальдегида (**28**) и 3-карбоксифенилборной кислоты (**29**) (метод II, 20 °С, 20 мин) с количественными выходами образуется 3-(5-формилфуран-2-ил)бензойная кислота (**30**), которая представляет интерес в качестве ключевого интермедиата в исследованиях по разработке новых антибактериальных препаратов и лекарственных средств для лечения вирусного иммунодефицита человека, воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.<sup>11</sup> В целом оба метода синтеза почти равноценны по эффективности, но 3-карбоксифенилборная кислота (**29**) немного более доступна, чем 5-формилфурил-2-борная кислота (**27**).

Высокая каталитическая активность полученных комплексов палладия, количественные выходы и применение воды или водного метанола в качестве растворителей позволили полностью исключить хроматографические методы очистки целевых продуктов, максимально упростить процедуру выделения и сделать процесс кросс-сочетания более экологически безопасным. Для получения аналитически чистых образцов реакцию смесь после завершения реакции разбавляют водой, фильтруют для освобождения от незначительного количества палладиевой черни и продукта гомосочетания, затем добавляют 10–15 об. % этилового спирта, нагревают практически до кипения и медленно подкисляют 5% HCl при перемешивании. После охлаждения получается мелкокристаллический хорошо фильтрующийся осадок бифенилкарбоновой кислоты или гетероциклического аналога. По данным атомно-абсорбционной спектроскопии, выделенные соединения характеризуются низким содержанием остаточного палладия – от 0.5 до 2.2 м. д.

Синтетический потенциал разработанной каталитической системы демонстрируется также примером получения лекарственной субстанции дифлунизала (схема 4). Из 2,4-дифторфенилборной кислоты (**31**) и 5-бромсалициловой кислоты (**32**) при катализе 0.1 моль. % комплексом  $L^3 \cdot 2PdCl_2$  в воде при 100 °С за 1 мин с количественным выходом была получена 4-гидрокси-2',4'-дифторбифенил-3-карбоновая кислота (дифлу-

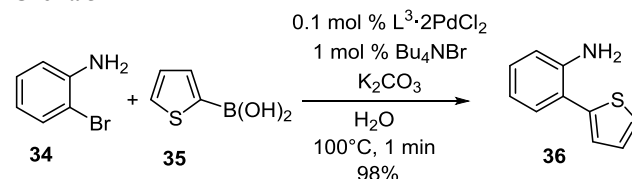
низал, **33**) – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство с анальгетическим и жаропонижающим эффектом. Дифлунизал примерно в 20 раз эффективнее в тесте на гиперчувствительность и в 9 раз эффективнее при лечении адьювантного артрита, чем аспирин.<sup>12</sup> Описанный в работе<sup>13</sup> метод получения этого соединения основан на проведении реакции в воде в строго инертной атмосфере при катализе 2 моль. % комплекса палладия с фосфиновым лигандом *t*-Bu-Amphos (хлоридом 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)этилтриметиламмония) (20 °С, 8 ч, выход 95%).

## Схема 4



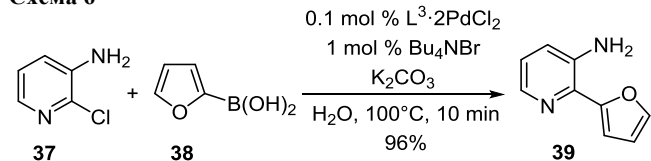
Эффективность разработанной каталитической системы на основе полиазольных лигандов дополнительно подтверждается возможностью синтеза гетеробифенильных соединений, не содержащих гидрофильных заместителей, в водной среде в отсутствие органических сорастворителей. Например, при катализе 0.1 моль. % комплекса  $L^3 \cdot 2PdCl_2$  в воде в присутствии 1 моль. %  $Bu_4NBr$  из 2-броманилина (**34**) и тиофен-2-борной кислоты (**35**) (100 °С, 1 мин) с количественным выходом образуется 2-(тиофен-2-ил)анилин **36** (схема 5).

## Схема 5



Новые катализаторы обладают настолько высокой активностью и устойчивостью, что вместо гетарилбромидов в ряде случаев могут использоваться более дешевые хлориды (схема 6). Например, в присутствии 0.1 моль. % комплекса  $L^3 \cdot 2PdCl_2$  реакция 3-амино-2-хлорпиридина (**37**) с фуран-2-борной кислотой (**38**) протекает за 10 мин и приводит к получению целевого соединения, 2-(фуран-2-ил)пиридин-3-амин (**39**), с практически количественным выходом. В безводном диоксане при катализе 3 моль. %  $Pd[P(t-Bu)_3]_2$  для завершения этой реакции потребовалось кипячение реакционной смеси в течение 18 ч и двукратный избыток 2-фуран-2-борной кислоты, выход соединения **39** составил 88%.<sup>14</sup>

## Схема 6



Однако, несмотря на высокую каталитическую активность, полиазольные комплексы палладия являются одноразовыми и не могут быть использованы повторно. Попытка нанесения комплексов на мезопористые носители для получения гетерогенных регенерируемых катализаторов оказалась безуспешной из-за их очень низкой растворимости. Нами впервые показано, что при действии на комплекс  $L^3 \cdot 2PdCl_2$  металлического железа происходит восстановление палладия и образуются биметаллические частицы Pd/Fe. Были получены 2 образца 1% Pd/Fe и 5% Pd/Fe (по данным атомно-абсорбционного анализа). Для сравнения был получен также образец 1% Pd/Fe' при использовании в качестве источника палладия  $Na_2PdCl_4$ . Испытание каталитической активности образцов Pd/Fe в реакции Сузуки проводили на модельной реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой в воде. Реакции протекали при температуре кипения воды в присутствии  $K_2CO_3$  в качестве основания в течение 10 мин. Все эксперименты выполнялись на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. Результаты представлены в табл. 1 (опыты 15–17) и 2. По таблицам видно, что полученные биметаллические образцы проявляют высокую каталитическую активность, соизмеримую с активностью полиазольных комплексов палладия. Продукт кросс-сочетания, 4'-метоксибифенил-3-карбоновая кислота (**26**), образуется с практически количественными выходами. Дальнейшую оптимизацию каталитического процесса на данном этапе исследований не проводили.

Далее на примере 1% Pd/Fe и 1% Pd/Fe' образцы были испытаны на пригодность в качестве много-разовых катализаторов для повторного использования. Регенерацию проводили с помощью внешнего магнита и промывки катализатора водой и ацетоном. По табл. 2 видно, что после 5 повторных применений активности катализатора 1% Pd/Fe в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой остается без видимых изменений. Напротив, катализатор 1% Pd/Fe', полученный в отсутствие полиазольных лигандов, заметно теряет активность уже после 2 применения.

Таким образом, из амидоксимных и тетраазольных производных 5-(4-метилфенил)изоксазола и 4,5-дихлоризотиазола получен ряд замещенных полиазолов, содержащих фрагменты изоксазола, изотиазола, 1,3,4- или 1,2,4-оксадиазола. Разработанные на основе этих лигандов новые палладиевые катализаторы позволяют проводить реакции Сузуки с высокими выходами целевых продуктов за очень короткий промежуток

времени при использовании не более 0.2 моль. % палладия в водных или водно-спиртовых средах. Поскольку реакции протекают практически количественно, для выделения целевых продуктов нет необходимости применять дорогостоящие и трудоемкие хроматографические методы. Еще одной практически важной характеристикой предложенных катализаторов является низкое содержание остаточного палладия в целевых продуктах (от 0.5 до 2.2 м. д. по данным атомно-абсорбционной спектроскопии). Биметаллический катализатор Pd/Fe, полученный из комплекса  $L^3 \cdot 2PdCl_2$ , легко регенерируется с помощью внешнего магнита и сохраняет высокую каталитическую активность после 5 повторных применений.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet в таблетках с KBr. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  азольных гетероциклов записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно), биарилов и гетероаналогов – на спектрометре Bruker Avance-II NMR 400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $DMCO-d_6$  (соединения **7–11**, **15–22**, **26**, **30**, **33**),  $CF_3CO_2D$  (соединение **23**) и  $CDCl_3$  (соединения **36**, **39**). Химические сдвиги определены относительно остаточных сигналов соответствующего растворителя ( $DMCO-d_6$ : 2.50 м. д. для ядер  $^1H$ , 40.1 м. д. для ядер  $^{13}C$ ;  $CF_3CO_2D$ : 11.50 м. д. для ядер  $^1H$ , 116.5 м. д. для ядер  $^{13}C$ ). Отнесения сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}C$  выполнены с использованием процедуры DEPT. Масс-спектры записаны на приборе Hewlett Packard 5890/5972 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проведен на CHNS элементном анализаторе vario MICRO cube. Содержание хлора определено классическим микроанализом по модифицированному методу Прегля.<sup>15</sup> Содержание Pd в комплексах, биметаллических композитах Pd/Fe и остаточного палладия в целевых продуктах реакции определено методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрометре МГА-915. Рентгеновскую порошковую дифрактометрию образцов Pd/Fe проводили на дифрактометре STOE STADI P (CoK $\alpha$ 1,  $\lambda$  1.78897 Å). Для ТСХ использованы пластины Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub>. Температуры плавления определены на приборе Кофлера.

Реагенты и растворители приобретены у фирм Sigma-Aldrich, Merck и использованы без дополнительной очистки.

**Получение соединений 15–19** (общая методика). К раствору 5 ммоль амидоксима **1** или **2** и 5.5 ммоль соответствующего хлорангидрида **12–14** в 20 мл ТГФ по каплям добавляют 0.55 г (5.5 ммоль) триэтиламина и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего образовавшийся гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, фильтрат выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия, твердый продукт реакции отфильтровывают, промывают водой и сушат при пониженном давлении. Полученные ацилпроизводные амидоксимов **15–19** используют далее без дополнительной очистки.

**Таблица 2.** Выходы (%) продукта реакции Сузуки – 4'-метоксибифенил-3-карбоновой кислоты (**26**), в зависимости от количества повторных применений катализаторов

Катализатор	Количество повторных применений				
	1	2	3	4	5
1% Pd/Fe	100	100	98	98	99
1% Pd/Fe'	99	98	92	88	84

**5-(4-Метилфенил)-N'-{(5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил)карбонил}оксиизоксазол-3-карбоксимид (15).** Выход 1.87 г (93%), белый порошок, т. пл. 202–204 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3509, 3402, 3136, 3026, 2921, 1754, 1630 1593, 1574, 1511, 1497, 1451, 1439, 1412, 1333, 1317, 1231, 1188, 1129, 1120, 1110, 994, 948, 902, 815, 768, 744, 676, 618, 496. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.37 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 7.23 (1H, с, CH изоксазол); 7.31 (1H, с, CH изоксазол); 7.27–7.45 (6H, м, H Ar и NH<sub>2</sub>); 7.74–7.92 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 (2CH<sub>3</sub>); 98.8 (CH изоксазол); 101.2 (CH изоксазол); 124.1; 124.2; 126.2 (2CH Ar); 126.4 (2CH Ar); 130.5 (2CH Ar); 130.6 (2CH Ar); 141.5; 141.7; 150.9; 156.6; 157.4; 170.1; 171.1; 171.7. Найдено, %: C 65.85; H 4.87; N 13.79. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 65.66; H 4.51; N 13.92.

**N'-{(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)карбонил}окси-5-(4-метилфенил)изоксазол-3-карбоксимид (16).** Выход 1.87 г (94%), белый порошок, т. пл. 171–173 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3434, 3333, 3167, 3029, 2921, 1767, 1646, 1616, 1596, 1498, 1449, 1398, 1355, 1327, 1185, 1077, 1036, 1003, 972, 927, 817, 795, 731, 724, 513. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.37 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.32 (1H, с, CH изоксазол); 7.36–7.41 (4H, м, H Ar и NH<sub>2</sub>); 7.79–7.85 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 (CH<sub>3</sub>); 98.8 (CH изоксазол); 124.2; 124.8; 126.4 (2CH Ar); 130.4 (2CH Ar); 141.5; 150.4; 151.8; 154.5; 157.2; 157.4; 171.1. Найдено, %: C 45.57; H 2.88; Cl 17.45; N 14.22; S 8.32. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 45.36; H 2.54; Cl 17.85; N 14.10; S 8.07.

**4,5-Дихлор-N'-{(5-фенилизоксазол-3-ил)карбонил}оксизотиазол-3-карбоксимид (17).** Выход 1.88 г (98%), белый порошок, т. пл. 162–164 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3499, 3438, 3398, 3126, 3070, 1751, 1625, 1590, 1569, 1446, 1436, 1349, 1298, 1223, 1123, 1086, 1002, 968, 948, 908, 763, 699, 684, 675, 482. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.45 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.54–7.63 (3H, м, H Ph); 7.82 (1H, с, CH изоксазол); 7.88–7.97 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 101.8 (CH изоксазол); 123.4; 126.3 (2CH Ph); 126.8; 130.0 (2CH Ph); 131.6 (CH Ph); 149.8; 153.1; 156.4; 156.6; 157.1; 171.5. Найдено, %: C 43.78; H 2.01; Cl 18.72; N 14.68; S 8.52. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 43.88; H 2.10; Cl 18.50; N 14.62; S 8.37.

**4,5-Дихлор-N'-{(5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил)карбонил}оксизотиазол-3-карбоксимид (18).** Выход 1.53 г (77%), белый порошок, т. пл. 176–178 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3503, 3400, 3136, 2919, 1762, 1621, 1570, 1509, 1451, 1355, 1299, 1223, 1127, 1108, 1086, 1000, 966, 948, 905, 811, 765, 694, 499, 483. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.39 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.44 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.74 (1H, с, CH изоксазол); 7.81 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 (CH<sub>3</sub>); 101.1 (CH изоксазол); 123.4; 124.1; 126.2 (2CH Ar); 130.5 (2CH Ar); 141.6; 149.8; 153.1; 156.4; 156.6; 157.1; 171.7. Найдено, %: C 45.25; H 2.31; Cl 17.98; N 14.02; S 8.18. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 45.36; H 2.54; Cl 17.85; N 14.10; S 8.07.

**4,5-Дихлор-N'-{(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)карбонил}оксизотиазол-3-карбоксимид (19).** Выход

1.76 г (90%), белый порошок, т. пл. 160–163 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3482, 3307 (NH<sub>2</sub>), 3132, 1758 (C=O), 1624, 1572, 1481, 1452, 1445, 1365, 1345 (C–C, C=C, C=N), 1296, 1224, 1204, 1168, 1092, 962, 913 (CCl), 864, 849, 724, 515. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.63 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 123.4; 124.7; 149.8; 150.3; 153.7; 154.5; 156.0; 157.4. Найдено, %: C 24.67; H 0.88; Cl 36.49; N 14.37; S 16.48. C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 24.51; H 0.51; Cl 36.17; N 14.29; S 16.36.

**Получение 3,5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов 7–11** (общая методика). В 20 мл муравьиной кислоты диспергируют 12 ммоль карбоксимидов **15–19** и кипятят в течение 3 ч. Далее реакционную смесь выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, эфиром и сушат при пониженном давлении. Полученные 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы **7–11** используют далее без дополнительной очистки.

**3,5-Бис[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (7).** Выход 4.29 г (93%), белый порошок, т. пл. 234–236 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3138, 3058, 3031, 2921, 2855, 1615, 1594, 1557, 1503, 1446, 1417, 1374, 1339, 1300, 1274, 1235, 1186, 1155, 1111, 1041, 951, 939, 910, 823, 803, 790, 762, 679, 503. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.40 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.38–7.46 (4H, м, H Ar); 7.77 (1H, с, CH изоксазол); 7.78 (1H, с, CH изоксазол); 7.91–7.96 (4H, м, H Ar). Найдено, %: C 68.88; H 4.51; N 14.63. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 68.74; H 4.20; N 14.58.

**5-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-3-[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (8).** Выход 3.91 г (86%), белый порошок, т. пл. 196–197 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3137, 3064, 3030, 2921, 2854, 1614, 1590, 1554, 1499, 1476, 1457, 1421, 1349, 1338, 1300, 1274, 1228, 1209, 1138, 1039, 999, 927, 914, 828, 801, 767, 680, 505. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.38 (2H, д, *J* = 7.4, H Ar); 7.65 (1H, с, CH изоксазол); 7.90 (2H, д, *J* = 7.4, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.7 (CH<sub>3</sub>); 99.8 (CH изоксазол); 123.9 (2C); 126.5 (2CH Ar); 130.5 (2CH Ar); 141.8 (2C); 148.5; 151.9; 153.2; 162.0; 169.8. Найдено, %: C 47.79; H 2.40; Cl 18.91; N 14.61; S 8.69. C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 47.51; H 2.13; Cl 18.70; N 14.77; S 8.45.

**3-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-5-(5-фенилизоксазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (9).** Выход 2.76 г (63%), белый порошок, т. пл. 192–193 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3146, 2928, 1620, 1608, 1590, 1570, 1468, 1459, 1449, 1421, 1379, 1371, 1343, 1258, 1233, 1149, 950, 940, 925, 905, 812, 766, 689, 678. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.56–7.66 (3H, м, H Ph); 7.96 (1H, с, CH изоксазол); 8.02–8.11 (2H, м, H Ph). Найдено, %: C 46.00; H 1.88; Cl 19.28; N 15.47; S 8.66. C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 46.05; H 1.66; Cl 19.41; N 15.34; S 8.78.

**3-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-5-[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол (10).** Выход 2.64 г (58%), белый порошок, т. пл. 226–228 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3139, 3092, 3060, 2957, 2918, 2853, 1613, 1593, 1588, 1567, 1539, 1509, 1468, 1458, 1423, 1376, 1364, 1344, 1323, 1257, 1234, 1215, 1193, 1151, 1127, 1117, 1015, 998, 956, 949, 940, 927, 805, 766, 678, 507. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.40 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.42 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.88 (1H, с, CH изоксазол); 7.97 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar). Найдено, %: C 47.67; H 2.03; Cl 18.71; N 14.71; S 8.45.  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 47.51; H 2.13; Cl 18.70; N 14.77; S 8.45.

**3,5-Бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (11)**. Выход 4.17 г (93%), белый порошок, т. пл. 176–176 °С. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1594, 1546, 1468, 1439, 1393, 1379, 1344, 1273, 1254 (C–C, C=C, C=N), 1230, 1204, 1089, 1012, 928, 914 (C–Cl), 836, 776, 667, 528. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 123.4; 124.7; 149.8; 150.3; 153.7; 154.5; 165.3; 167.4. Найдено, %: C 25.88; Cl 37.73; N 15.07; S 17.03.  $\text{C}_8\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 25.69; Cl 37.91; N 14.98; S 17.14.

**Получение 2,5-замещенных 1,3,4-оксадиазолов 20–23** (общая методика). Раствор 1 ммоль 5-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-2H-тетразола (3) или 5-(4,5-дихлор-1,2-тиазола-3-ил)-2H-тетразола (4) и 1.03 ммоль 1,2-азолил-3-карбонилхлорида 12–14 кипятят в безводном толуоле до прекращения выделения газа (~8 ч). Осадок отфильтровывают, промывают разбавленным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, этанолом, хлористым метиленом и сушат при пониженном давлении. Полученные 2,5-изоксазолил(изотиазолил)замещенные 1,3,4-оксадиазолы 20–23 используют далее без дополнительной очистки.

**2-[5-(4-Метилфенил)изоксазол-3-ил]-5-(5-фенилизоксазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (20)**. Выход 0.34 г (92%), белый порошок, т. пл. 256–258 °С (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3141, 3090, 3067, 3058, 2922, 2851, 1613, 1560, 1493, 1486, 1450, 1435, 1414, 1227, 1115, 1000, 950, 935, 813, 805, 767, 741, 691, 677. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.37 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.37 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.62 (1H, с, CH изоксазол); 7.65 (1H, с, CH изоксазол); 7.75–8.00 (5H, м, H Ph); 8.22–8.36 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 ( $\text{CH}_3$ ); 99.6 (CH изоксазол); 99.7 (CH изоксазол); 123.9; 124.7; 126.5 (2CH Ar); 128.0 (2CH Ar); 129.4 (2CH Ph); 130.4 (3CH Ph); 141.7; 145.6; 153.4; 153.5; 162.7; 171.8; 176.0. Найдено, %: C 68.30; H 3.91; N 15.07.  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 68.10; H 3.81; N 15.13.

**2-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-5-(5-фенилизоксазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (21)**. Выход 0.3 г (82%), белый порошок, т. пл. 224 °С. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3144, 2922, 2853, 1615, 1561, 1498, 1477, 1447, 1427, 1401, 1348, 1199, 1122, 1070, 1037, 993, 949, 923, 844, 814, 768, 689, 679, 526. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.33 (1H, с, CH изоксазол); 7.38–7.49 (3H, м, H Ph); 7.63–7.74 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 100.6 (CH изоксазол); 126.9; 127.3; 128.1 (2CH Ph); 131.2 (2CH Ph); 143.2 (CH Ph); 148.7; 150.8; 155.9; 159.7; 161.6; 176.7. Найдено, %: C 46.21; H 1.80; Cl 19.19; N 15.40; S 8.50.  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 46.05; H 1.66; Cl 19.41; N 15.34; S 8.78.

**2-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-5-[5-(4-метилфенил)изоксазол-3-ил]-1,3,4-оксадиазол (22)**. Выход 0.28 г (74%), белый порошок, т. пл. 248.5 °С. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3034, 2913, 2853, 2725, 1931, 1614, 1582, 1563, 1502, 1473, 1449, 1429, 1340, 1384, 1346, 1319, 1303, 1266, 1199, 1189, 1130, 1110, 1076, 1041, 1018, 997, 974, 947, 935, 924, 832, 804, 769, 748, 681, 661, 527, 501. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.26 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 7.29 (1H, с, CH изоксазол); 7.69 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.9 ( $\text{CH}_3$ ); 100.0 (CH изоксазол); 124.6; 128.0; 128.1 (2CH Ar); 131.9 (2CH Ar); 145.9; 148.7; 150.6; 150.7; 156.0; 161.6; 177.1. Найдено, %: C 47.64; H 2.19; Cl 18.57; N 14.89; S 8.38.  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 47.51; H 2.13; Cl 18.70; N 14.77; S 8.45.

**2,5-Бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (23)**. Выход 0.26 г (70%), белый порошок, т. пл. 223–224 °С. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3442, 2923, 1574, 1470, 1444, 1397, 1385, 1345, 1254, 1188, 1085, 1020, 994, 926, 837, 776, 661, 526. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 127.5 (2C); 148.9 (2C); 156.0 (2C); 161.2 (2C). Найдено, %: C 25.50; Cl 38.13; N 14.77; S 17.25.  $\text{C}_8\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 25.69; Cl 37.91; N 14.98; S 17.14.

**Получение комплексов  $\text{L}^1\cdot\text{PdCl}_2$  и  $\text{L}^{2-4}\cdot 2\text{PdCl}_2$**  (общая методика). К 2 мл (0.2 ммоль) 0.1 М раствора  $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$  в хлористом метилене при 20 °С при перемешивании добавляют раствор соответствующего лиганда (0.2 ммоль  $\text{L}^1$  или 0.1 ммоль  $\text{L}^{2-4}$ ) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . При смешении растворов характерная темно-красная окраска комплекса  $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$  быстро исчезает, и в реакционных смесях, по данным ТСХ, полностью исчезают пятна исходных лигандов. Смесь перемешивают в течение 10 мин, выпавший осадок центрифугируют, промывают эфиром от бензонитрила и сушат в течение 3 ч при 40 °С на воздухе. В реакциях Сузуки комплексы  $\text{L}^1\cdot\text{PdCl}_2$  и  $\text{L}^{2-4}\cdot 2\text{PdCl}_2$  используют в виде 0.01 М растворов в ДМФА.

**Комплекс  $\text{L}^1\cdot\text{PdCl}_2$** . Выход 0.1069 г (97%). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3622, 3543, 2920, 1613, 1566, 1498, 1474, 1446, 1411, 1395, 1373, 1349, 1309, 1201, 964, 927, 841, 790, 766, 738, 659, 645, 527, 479, 407. Найдено, %: C 17.35; Cl 38.62; N 10.22; Pd 19.26; S 11.69.  $\text{C}_8\text{Cl}_6\text{N}_4\text{OPdS}_2$ . Вычислено, %: C 17.43; Cl 38.58; N 10.16; Pd 19.30; S 11.63.

**Комплекс  $\text{L}^2\cdot 2\text{PdCl}_2$** . Выход 0.0698 г (95%). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3124, 2920, 2358, 1612, 1592, 1564, 1510, 1499, 1457, 1385, 1373, 1317, 1223, 1141, 981, 969, 951, 932, 801, 736, 679, 643, 526, 503. Найдено, %: C 24.67; H 1.19; Cl 28.82; N 7.58; Pd 29.09; S 4.42.  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 24.55; H 1.10; Cl 28.98; N 7.63; Pd 29.00; S 4.37.

**Комплекс  $\text{L}^3\cdot 2\text{PdCl}_2$** . Выход 0.0667 г (92%). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3135, 3111, 1606, 1587, 1562, 1467, 1451, 1438, 1239, 1125, 1002, 953, 768, 743, 689. Найдено, %: C 34.82; H 2.04; Cl 19.48; N 7.69; Pd 29.42.  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{Pd}_2$ . Вычислено, %: C 34.79; H 1.95; Cl 19.56; N 7.73; Pd 29.36.

**Комплекс  $\text{L}^4\cdot 2\text{PdCl}_2$** . Выход 0.069 г (94%). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3127, 3037, 2919, 2358, 1612, 1592, 1583, 1503, 1476, 1439, 1370, 1320, 1297, 1273, 1244, 1189, 1150, 1093, 1050, 1010, 964, 951, 932, 838, 817, 782, 759, 676, 526, 502. Найдено, %: C 24.62; H 1.21; Cl 28.91; N 7.57; Pd 29.06; S 4.42.  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{Pd}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 24.55; H 1.10; Cl 28.98; N 7.63; Pd 29.00; S 4.37.

**Получение композитов Pd/Fe**. При комнатной температуре на магнитной мешалке интенсивно пере-



мешивают в течение 3 ч 0.2 г порошка железа (300 меш), 1 (или 5) мл 0.01 М раствора  $L^3\text{-PdCl}_2$  и 0.1 (или 0.5) мл воды. Затем, используя внешний магнит, декантируют маточный раствор и последовательно промывают осадок ДМФА, метанолом, хлористым метилом и сушат на воздухе при 60 °С в течение 2 ч. С количественными выходами получают образцы 1% Pd/Fe и 5% Pd/Fe. Образец 1% Pd/Fe' получают при использовании водного раствора  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$ . По данным дифрактометрии образца 5% Pd/Fe оценка размера кристаллитов по формуле Шеррера дает 60.6 и 48.8 Å для Fe и Pd соответственно.

**Получение соединений 26, 30, 33, 36, 39 реакцией Сузуки в присутствии комплексов  $L^1\text{-PdCl}_2$  и  $L^{2-4}\text{-PdCl}_2$**  (общая методика). К смеси 1.20 ммоль арил (гетарил)борной кислоты, 1.00 ммоль арил(гетарил) бромида, 3.2 мг (0.01 ммоль)  $\text{VCl}_4\text{NBu}$  (для водонерастворимых арилгалогенидов) и 0.35 г (2.5 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  (или 10 мл равных объемов метанола и воды) добавляют 0.1–0.2 мл 0.01 М раствора  $L^{1-4}\text{-PdCl}_2$  (0.2 моль. % Pd) в ДМФА (или 0.8–4 мг соответствующего композита Pd/Fe). Реакционную смесь интенсивно перемешивают при указанной температуре до полной конверсии. Ход процесса контролируют методом ТСХ (элюент гексан– $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1). В случае активированных арилбромидов реакция протекает очень экзотермично, поэтому при масштабном синтезе необходимо использовать эффективный обратный холодильник.

Если продуктами реакции являются арил(гетарил)-бензойные кислоты, для получения аналитически чистого образца реакционную смесь разбавляют водой, нагревают, фильтруют для освобождения от незначительного количества (~0.2 моль. %) палладиевой черни и продукта гомосочетания, добавляют 10–15 об. % этилового спирта, нагревают до ~50 °С и медленно при перемешивании подкисляют 5%  $\text{HCl}$  до pH 2–3. После охлаждения формируются хорошо фильтрующиеся осадки. Без применения хроматографических методов удается выделить чистые соединения. При использовании Pd/Fe после завершения реакции катализатор отделяют с помощью внешнего магнита и обрабатывают реакционную смесь, как описано выше. Регенерированный катализатор Pd/Fe после промывки водой и ацетоном используется повторно. В случае водонерастворимых биариллов (гетеробиариллов) реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  или  $\text{EtOAc}$ , экстракт сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтруют через небольшой слой силикагеля. Растворитель упаривают на ротационном испарителе, остаток, как правило, имеет чистоту не менее 99%. Аналитически чистые образцы получают перекристаллизацией биариллов из минимального количества водного спирта (10–20 об. %  $\text{H}_2\text{O}$ ) или путем перевода аминов в гидрохлориды. Содержание остаточного палладия в целевых продуктах реакции по данным атомно-абсорбционной спектроскопии составляет от 0.5 до 2.2 м. д.

**4'-Метоксибифенил-3-карбоновая кислота (26).** Белый кристаллический порошок, т. пл. 203.4–204 °С

(т. пл. 202–203 °С<sup>16</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$  Гц): 3.83 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.05 (2H, д, д,  $J = 6.8, J = 2.1$ , H-3',5'), 7.56 (1H, т,  $J = 7.7$ , H Ar), 7.66 (2H, д, д,  $J = 6.8, J = 2.1$ , H-2',6'); 7.83–7.94 (2H, м, H Ar); 8.11 (1H, д, д,  $J = 7.8, J = 2.0$ , H-4); 13.12 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 54.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 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 73.61; H 5.37.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 73.67; H 5.30.

**3-(5-Формилфуран-2-ил)бензойная кислота (30).** Выход 0.21 г (96%, метод I), 0.22 г (98%, метод II), светло-серые кристаллы, т. пл. 266.5–267 °С (т. пл. 266–267 °С<sup>17</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.41 (1H, д,  $J = 3.7$ , H-4 фуран); 7.62–7.68 (2H, м, H-3 фуран и H-5); 7.99 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-4); 8.12 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-6); 8.37 (1H, с, H-2); 9.63 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 108.3 (C-4 фуран); 109.7 (C-3 фуран); 125.4; 129.1; 129.3; 129.8; 130.3; 131.9; 152.0 (C-2 фуран); 157.2 (C-5 фуран); 166.9 (COOH); 178.3 (CHO). Найдено, %: C 66.56; H 3.83.  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 66.67; H 3.73.

**4-Гидрокси-2',4'-дифторбифенил-3-карбоновая кислота (33).** Выход 0.25 г (99%), белый кристаллический порошок, т. пл. 212–213 °С (т. пл. 210–211 °С<sup>18</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.06 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-5); 7.16 (1H, д, д,  $J = 8.1, J = 8.1, J = 2.2$ , H-5'); 7.33 (1H, д, д,  $J = 9.9, J = 9.9, J = 2.2$ , H-3'); 7.56 (1H, д, д,  $J = 15.4, J = 8.8$ , H-6'); 7.66 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-6); 7.91 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 105.1 (д, д,  $J_{\text{CF}} = 27.1, J_{\text{CF}} = 25.8$ , C-3'); 112.1 (д, д,  $J_{\text{CF}} = 20.8, J_{\text{CF}} = 2.8$ , C-5'); 113.2 (C-3); 117.6 (C-5); 123.7 (д, д,  $J_{\text{CF}} = 12.5, J_{\text{CF}} = 4.2$ , C-1'); 125.1 (C-1); 130.3 (д,  $J_{\text{CF}} = 2.8$ , C-2); 131.5 (д, д,  $J_{\text{CF}} = 9.7, J_{\text{CF}} = 4.2$ , C-6'); 135.8 (д,  $J_{\text{CF}} = 2.8$ , C-6); 158.9 (д, д,  $J_{\text{CF}} = 226.1, J_{\text{CF}} = 12.5$ , C-2'); 160.7 (C-4); 161.8 (д, д,  $J_{\text{CF}} = 224.7, J_{\text{CF}} = 12.5$ , C-4'); 171.6 (COOH). Найдено, %: C 62.34; H 3.27.  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 62.41; H 3.22.

**2-(Тиофен-2-ил)анилин (36).** Выход 0.17 г (98%), светло-коричневый порошок, т. пл. 36–37 °С (т. пл. 35–36 °С<sup>19</sup>). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3451, 3373, 3069, 2992, 2924, 1615, 1488, 1452, 1304, 1204, 1158, 955, 848, 751, 703. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.96 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.76–6.82 (2H, м, H-3,5); 7.10–7.17 (2H, м, H-4 и H-4 тиофен); 7.19 (1H, д,  $J = 3.1$ , H-3 тиофен); 7.28 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6); 7.32 (1H,  $J = 5.3$ , H-5 тиофен). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 115.9 (C-3); 118.5 (C-5); 120.0 (C-1); 125.2 (C-5 тиофен); 125.8 (C-3 тиофен); 127.5 (C-4 тиофен); 129.1 (C-4); 131.0 (C-6); 141.5 (C-2 тиофен); 144.0 (C-2). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 175 [ $\text{M}]^+$  (91), 147 (10), 130 (100), 115 (22), 103 (25). Найдено, %: C 68.48; H 5.26; N 7.90; S 18.36.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NS}$ . Вычислено, %: C 68.54; H 5.18; N 7.99; S 18.29.

**2-(Фуран-2-ил)пиридин-3-амин (39).**<sup>14</sup> Выход 0.15 г (96%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.52 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 6.56 (1H, д, д,  $J = 3.4, J = 1.8$ , H-4 фуран); 6.97 (1H, д,  $J = 3.3$ , H-3 фуран); 7.02 (1H, д, д,  $J = 9.4, J = 1.9$ , H-4); 7.17 (1H, д, д,  $J = 9.4, J = 4.2$ , H-5); 7.40 (1H, д,  $J = 1.8$ , H-5 фуран); 7.91 (1H, д, д,  $J = 4.2, J = 1.9$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 107.8 (C-3 фуран); 110.5 (C-4 фуран); 122.3 (C-4); 123.6

(C-5); 138.5 (C-2); 139.7 (C-3); 141.9 (C-5 фуран); 142.7 (C-6); 151.2 (C-2 фуран). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 160  $[M]^+$  (100), 131 (62), 104 (17). Найдено, %: С 67.41; Н 5.10; N 17.43.  $C_9H_8N_2O$ . Вычислено, %: С 67.49; Н 5.03; N 17.49.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 16-58-00059-Бел\_а, 17-08-00633) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х16Р-006).

### Список литературы

- (a) Clerici, F.; Gelmi, M.; Pellegrino, S.; Pocar, D. In *Topics in Heterocyclic Chemistry: Bioactive Heterocycles III*; Khan, M., Ed.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2007, vol. 9, p. 179. (b) Barmade, M. A.; Murumkar, P. R.; Sharma, M. K.; Yadav, M. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2863. (c) Beebe, J. S.; Jani, J. P.; Knauth, E.; Goodwin, P.; Higdon, C.; Rossi, A. M.; Emerson, E.; Finkelstein, M.; Floyd, E.; Harriman, S.; Atherton, J.; Hillerman, S.; Soderstrom, C.; Kou, K.; Gant, T.; Noe, M. C.; Foster, B.; Rastinejad, F.; Marx, M. A.; Schaeffer, T.; Whalen, P. M.; Roberts, W. G. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7301. (d) Siddiqui, N.; Akhtar, M. J.; Yar, M. S.; Ahuja, P.; Ahsan, W.; Ahmed, S. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 4915.
- (a) Kulchitsky, V. A.; Potkin, V. I.; Zubenko, Yu. S.; Chernov, A. N.; Talabaev, M. V.; Demidchik, Y. E.; Petkevich, S. K.; Kazbanov, V. V.; Gurinovich, T. A.; Roeva, M. O.; Grigoriev, D. G.; Kletskov, A. V.; Kalunov, V. N. *Med. Chem.* **2012**, *8*, 22. (b) Kletskov, A. V.; Potkin, V. I.; Dikusar, E. A.; Zolotar', R. M. *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12*, 105.
- (a) Shakirova, O. G.; Kuratieva, N. V.; Lavrenova, L. G.; Bogomyakov, A. S.; Petkevich, S. K.; Potkin, V. I. *J. Struct. Chem.* **2010**, *51*, 703. [*Журн. структур. химии* **2010**, *51*, 730.] (b) Frija, L. M. T.; Pombeiro, A. J. L.; Kopylovich, M. N. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 32. (c) Colquhoun, H. M.; Chan, Y. F.; Cardin, C. J.; Drew, M. G. B.; Gan, Y.; Abd El Kader, K.; White, T. M. *Dalton Trans.* **2007**, 3864.
- Bumagin, N. A.; Potkin, V. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, *65*, 321. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 321.]
- (a) Kizhnyaev, V. N.; Pokatilov, A. F.; Vereshchagin, L. I.; Adamova, L. V.; Safronov, A. P.; Smirnov, A. I. *Russ. J. Appl. Chem.* **2006**, *79*, 1167. [*Журн. прикл. химии* **2006**, *79*, 1177.] (b) Zhao, C.-W.; Ma, J.-P.; Liu, Q.-K.; Yu, Y.; Wang, P.; Li, Y.-A.; Wang, K.; Dong, Y.-B. *Green Chem.* **2013**, *15*, 3150.
- (a) Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E.; Potkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1515. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1633.] (b) Зубенко, Ю. С.; Поткин, В. И.; Быховец, А. И.; Золотарь, Р. М.; Гончарук, Р. М. *Вестн. НАН Беларуси, Сер. хим. наук* **2009**, 94.
- Вишняков, В. В.; Пурьгин, П. П.; Потапова, И. А.; Паньков, С. В. *Вестн. СамГУ, Естественнонаучная серия* **2004**, 132.
- (a) Kashin, A. N.; Bumagina, I. G.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **1981**, *17*, 21. [*Журн. орган. химии* **1981**, *17*, 21.] (b) Kashin, A. N.; Bumagina, I. G.; Bumagin, N. A.; Bakunin, V. N. Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **1981**, *17*, 905. [*Журн. орган. химии* **1981**, *17*, 905.] (c) Bumagin, N. A.; Kalinovskii, I. O.; Ponomarev, A. B.; Beletskaya, I. P. *Dokl. Chem.* **1982**, *265*, 1138. (d) Bumagin, N. A.; Bumagina, I. G.; Beletskaya, I. P. *Dokl. Chem.* **1984**, *274*, 818. (e) Bumagin, N. A.; Gulevich, Y. V.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *282*, 421. (f) Bumagin, N. A.; Gulevich, Y. V.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 415. (g) Bykov, V. V.; Bumagin, N. A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1344. [*Изв. АН, Сер. хим.* **1997**, 1399.] (h) Bumagin, N. A.; Tsarev, D. A.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8155. (i) Starodubtseva, E. V.; Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Bumagin, N. A.; Rakov, E. G.; Sokolov, V. I. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1441. (j) Bumagin, N. A.; Veselov, I. S.; Belov, D. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 19. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 24.] (k) Bumagin, N. A. *Catal. Commun.* **2016**, *79*, 17.
- (a) Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Lyakhov, A. S.; Rudakov, D. A.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E. *Synthesis* **2012**, 151. (b) Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Zelenkovskii, V. M.; Petkevich, S. K.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 1782. [*Журн. общ. химии* **2014**, *84*, 1546.] (c) Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Dikusar, E. A.; Semenova, E. V.; Kurman, P. V.; Zolotar, R. M.; Pashkevich, S. G.; Gurinovich, T. A.; Kul'chitskii, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1119. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 1140.] (d) Bumagin, N. A.; Zelenkovskii, V. M.; Kletskov, A. V.; Petkevich, S. K.; Dikusar, E. A.; Potkin, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 68. [*Журн. общ. химии* **2016**, *86*, 75.] (e) Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Kletskov, A. V.; Petkevich, S. K.; Kurman, P. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1661. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 1666.]
- Zhou, Z.; Hu, Q.; Du, Z.; Xue, J.; Zhang, S.; Xie, Y. *Synth. React. Inorg., Met.-Org., Nano-Met. Chem.* **2012**, *42*, 940.
- (a) Pomel, V.; Klicic, J.; Covini, D.; Church, D. D.; Shaw, J. P.; Roulin, K.; Burgat-Charvillan, F.; Valognes, D.; Camps, M.; Chabert, C.; Gillieron, C.; Françon, B.; Perrin, D.; Leroy, D.; Gretener, D.; Nichols, A.; Vitte, P. A.; Carboni, S.; Rommel, C.; Schwarz, M. K.; Rückle, T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3857. (b) Villain-Guillot, P.; Gualtieri, M.; Bastide, L.; Roquet, F.; Martinez, J.; Amblard, M.; Pugniere, M.; Leonetti, J.-P. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4195. (c) Katritzky, A. R.; Tala, S. R.; Lu, H.; Vakulenko, A. V.; Chen, Q.-Y.; Sivapackiam, J.; Pandya, K.; Jiang, S.; Debnath, A. K. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7631. (d) Sleebs, B. E.; Kersten, W. J. A.; Kulasegaram, S.; Nikolakopoulos, G.; Hatzis, E.; Moss, R. M.; Parisot, J. P.; Yang, H.; Czabotar, P. E.; Fairlie, D. W.; Lee, E. F.; Adams, J. M.; Chen, L.; van Delft, M. F.; Lowes, K. N.; Wei, A.; Huang, D. C. S.; Colman, P. M.; Street, I. P.; Baell, J. B.; Watson, K.; Lessene, G. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5514.
- Hannah, J.; Ruyle, W. V.; Jones, H.; Matzuk, K. W.; Kelly, K. W.; Witzel, B. E.; Holtz, W. J.; Houser, R. A.; Shen, T. Y.; Sarett, L. H.; Lotti, V. J.; Risley, E. A.; Van Arman, C. G.; Winter, C. A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1093.
- De Vasher, R. B.; Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7919.
- Read, M. L.; Krapp, A.; Miranda, P. O.; Gundersen, L.-L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1869.
- Steyermark, A. *Quantitative Organic Microanalysis*; Academic Press: New York, London, 1961, p. 316.
- Dauben, W. G.; Tanabe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4969.
- Korolev, D. N.; Bumagin, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5751.
- Hannah, J.; Ruyle, W. V.; Jones, H.; Matzuk, A. R.; Kelly, K. W.; Witzel, B. E.; Holtz, W. J.; Houser, R. A.; Shen, T. Y. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1093.
- Smith, P. A. S.; Boyer, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2626.